****

**HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ VIỆC CUNG CẤP DỮ LIỆU**

**THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT TRONG ĐĂNG KÝ THUỐC**

MỤC LỤC

1. LỜI MỞ ĐẦU 262

2. PhẠm vi áp dỤng 262

3. Yêu cẦu vỀ DỮ liỆu thẨm đỊnh cẦn nỘp 262

4. NỘi dung phát triỂn dưỢc hỌc 263

5. NỘi dung cỦa đỀ cương thẨm đỊnh 263

6. NỘi dung cỦa báo cáo thẨm đỊnh 264

7. MỘt sỐ lưu ý vỀ thẨm đỊnh hỒi cỨu và thẨm đỊnh đỒng thỜi 264

8. KiỂm soát thay đỔi 265

9. MỤc lỤc cỦa tài liỆu thẨm đỊnh quy trình 265

10. Cách tiẾp cẬn mỚI trong thẨm đỊnh quy trình sẢn xuẤt: Quality by design hay chẤt lưỢng theo thiẾt kẾ 265

11. ThuẬt ngỮ 265

12. Danh mỤc các phiên bẢn cũ cỦa hưỚng dẪn này 265

PHỤ LỤC A1 6

HƯỚNG DẪN XÂY DỰNG ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHO CÁC DẠNG THUỐC RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG

PHỤ LỤC A2 16

HƯỚNG DẪN XÂY DỰNG ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CỦA CÁC THUỐC ĐƯỢC SẢN XUẤT TRONG ĐIỀU KIỆN VÔ KHUẨN

PHỤ LỤC A3 21

HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CỦA CÁC THUỐC ĐƯỢC TIỆT KHUẨN   
CUỐI

PHỤ LỤC B 26

MỤC LỤC CỦA HỒ SƠ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT

PHỤ LỤC C 27

HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT DỰA TRÊN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ

HAY QUALITY BY DESIGN

PHỤ LỤC D 37

THUẬT NGỮ

**HƯỚNG DẪN CỦA ASEAN VỀ VIỆC CUNG CẤP DỮ LIỆU**

**THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT TRONG ĐĂNG KÝ THUỐC**

1. LỜI MỞ ĐẦU

Thẩm định quy trình sản xuất là biện pháp để đảm bảo rằng các quy trình sản xuất có đủ khả năng tạo ra các sản phẩm có chất lượng đạt yêu cầu một cách ổn định. Thẩm định quy trình sản xuất bao gồm việc cung cấp bằng chứng dưới dạng văn bản về tính ổn định và lặp lại của các bước trọng yếu của quy trình sản xuất. Một quy trình sản xuất được thẩm định là quy trình đã được chứng minh là có khả năng thực hiện được mục tiêu đề ra.

Thuật ngữ "thẩm định" được xem như là lần thẩm tra cuối cùng ở quy mô sản xuất. Thông thường, tối thiểu 03 lô sản xuất liên tiếp cần được thẩm định trước khi sản phẩm được lưu hành.

1. Phạm vi áp dụng

Hướng dẫn này tóm tắt các yêu cầu pháp lý liên quan đến các nghiên cứu thẩm định quy trình sản xuất khi tiến hành đăng ký thuốc, các hướng dẫn xây dựng hồ sơ đăng ký để xin cấp giấy phép lưu hành thuốc cũng như xây dựng hồ sơ đăng ký thay đổi sau khi đã được cấp giấy phép lưu hành. Hướng dẫn này không hướng đến việc quản lý các quy trình sản xuất hoạt chất hay các nguyên liệu ban đầu khác mà chỉ áp dụng cho quy trình sản xuất thuốc thành phẩm. Đối với các thuốc có nguồn gốc sinh học hoặc sản xuất bằng công nghệ sinh học, cơ quan quản lý có thể sẽ yêu cầu các dữ liệu bổ sung nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này.

1. Yêu cầu về Dữ liệu thẩm định cần nộp

Phương án 1 - Các dữ liệu thẩm định phải nộp bao gồm báo cảo thẩm định của 03 lô liên tiếp đã được thẩm định đạt yêu cầu (xem mục Nội dung của Báo cáo thẩm định).

Phương án 2 - Trong trường hợp không đủ dữ liệu của 03 lô sản xuất liên tiếp tại thời điểm nộp hồ sơ, các tài liệu sau có thể được nộp cho cơ quan quản lý dược phẩm để xin cấp giấy phép lưu hành:

1. Báo cáo phát triển dược học; và
2. Dữ liệu thẩm định của 01 lô ở quy mô pilot và đề cương thẩm định ở quy mô sản xuất thực tế.

Ngoài ra, cơ sở đăng ký cần phải thực hiện các cam kết sau:

* Đảm bảo rằng 3 lô sản xuất thực tế đã được thẩm định đạt yêu cầu trước khi sản phẩm được lưu hành trên thị trường với sự cho phép của cơ quan quản lý dược phẩm.
* Cần phải nộp báo cáo cho cơ quan quản lý dược phẩm sau một khoảng thời gian cụ thể được quy định hoặc chuẩn bị sẵn sàng các dữ liệu của các nghiên cứu thẩm định để cơ quan quản lý dược phẩm tiến hành kiểm tra sau khi cấp phép lưu hành, tuỳ theo quy định của từng quốc gia.

Ghi chú:

Không nên áp dụng phương án 2 đối với các sản phẩm có nguồn gốc sinh học hoặc được sản xuất bằng công nghệ sinh học, các sản phẩm được sản xuất theo các phương pháp không được chuẩn hoá (chẳng hạn: các phương pháp tiệt khuẩn hoặc các quy trình bào chế vô khuẩn không được chuẩn hoá) và các sản phẩm đặc biệt khác như các dạng bào chế điều chỉnh giải phóng.

Phương án 3: Với sản phẩm đã được cấp phép bởi một cơ quan quản lý tham chiếu, cơ sở đăng ký phải cam kết bằng văn bản rằng hồ sơ được nộp cho cơ quan quản lý dược phẩm (trong đó chứa phần thẩm định quy trình sản xuất) để thẩm định có nội dung giống với hồ sơ đã được nộp trước đó nhằm mục đích xin giấy phép lưu hành của cơ quan quản lý tham chiếu. Trong một số trường hợp mà các tài liệu thẩm định không nằm trong hồ sơ xin cấp phép trước đó, cơ quan quản lý dược phẩm có thể yêu cầu cơ sở đăng ký nộp báo cáo thẩm định hoặc đề cương thẩm định. Thêm vào đó, cơ sở đăng ký cần phải đảm bảo rằng 3 lô sản xuất thực tế liên tiếp sẽ được thẩm định đạt yêu cầu trước khi sản phẩm được đưa ra lưu hành trên thị trường và cơ sở đăng ký phải nộp báo cáo thẩm định cho cơ quan quản lý dược phẩm khi được yêu cầu.

1. Nội dung phát triển dược học

Báo cáo phát triển dược học cần bao gồm các phần sau:

1. Lý do lựa chọn dạng bào chế
2. Lý do lựa chọn các thành phần trong công thức

* Tính tương hợp - tương kỵ giữa dược chất - tá dược,
* Đặc tính hoá lý.

1. Xây dựng công thức

* Lượng dôi ra so với công thức,
* Tác động của pH và các thông số khác,
* Tác động của chất chống oxy hoá, dung môi, tác nhân tạo phức, loại và nồng độ của tác nhân diệt khuẩn,
* Độ ổn định, độ đồng nhất và tính lặp lại của các lô sản xuất.

1. Lựa chọn quy trình sản xuất, quy trình tiệt khuẩn
2. Lựa chọn bao bì và vật liệu đóng gói

* Tính toàn vẹn của bao bì đóng gói
* Các vấn đề hấp phụ/rò rỉ nếu có khi sử dụng bao bì đóng gói được lựa chọn

1. Tiêu chí về mức độ nhiễm vi sinh vật của dạng bào chế
2. Tính tương thích của thuốc với các tá dược dùng để pha loãng hoặc với dụng cụ chia liều (ví dụ: sự kết tủa của dược chất trong dung dịch hoặc sự hấp phụ dược chất lên thành của dụng cụ...) trong suốt hạn dùng của thuốc.

Báo cáo phát triển dược học cần phải chứng minh được rằng dạng bào chế và công thức bào chế được lựa chọn là phù hợp với mục đích sử dụng đã được nêu rõ khi nộp hồ sơ đăng ký thuốc. Báo cáo phát triển dược học cũng cần phải nêu rõ được những khía cạnh của công thức và quy trình sản xuất cần được theo dõi chặt chẽ và có ảnh hưởng lớn đến tính đồng nhất / độ lặp lại giữa các lô trong quá trình sản xuất. Nội dung của báo cáo phát triển dược học và báo cáo thẩm định quy trình sản xuất ở quy mô pilot cần có sự tương quan và liên kết chặt chẽ với đề cương thẩm định dự kiến của quy trình sản xuất ở quy mô sản xuất thực tế.

1. Nội dung của đề cương thẩm định

Nội dung của đề cương thẩm định bao gồm các nghiên cứu thẩm định được tiến hành trên các lô sản phẩm được sản xuất ở quy mô sản xuất thực tế theo đúng quy định. Đề cương thẩm định nên bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi các phần sau:

1. Mô tả quy trình sản xuất và sơ đồ quy trình
2. Bản tổng hợp các bước trọng yếu trong quy trình, các thông số được kiểm soát và lý do lựa chọn các thông số đó
3. Tiêu chuẩn xuất xưởng của thành phẩm
4. Các thông tin về các phương pháp phân tích (kèm chỉ dẫn đến các phần chi tiết tương ứng trong hồ sơ)
5. Kiểm soát trong quá trình và các giới hạn chấp nhận đề xuất cho các thông số đó
6. Các phép thử khác cần được tiến hành (ví dụ: giới hạn chấp nhận của các tiêu chí đánh giá và phương pháp thẩm định quy trình phân tích phù hợp)
7. Kế hoạch lấy mẫu (khi nào, lúc nào và mẫu được lấy như thế nào)
8. Thông tin chi tiết về cách lưu lại và đánh giá kết quả
9. Thời gian dự kiến để tiến hành nghiên cứu thẩm định
10. Các máy móc thiết bị và cơ sở vật chất trọng yếu được sử dụng (chẳng hạn: thông tin về các máy đo/ghi kết quả cần phải đi kèm với trạng thái của máy móc khi tiến hành kiểm tra/hiệu chuẩn).
11. Nội dung của báo cáo thẩm định

Nội dung của báo cáo thẩm định cần bao gồm, mà không bị giới hạn bởi các nội dung sau:

1. Tóm tắt
2. Giới thiệu
3. Thông tin về các lô sản xuất được dùng trong thẩm định (ví dụ, ngày sản xuất, cỡ lô)
4. Các thiết bị dùng trong sản xuất
5. Các bước và thông số trọng yếu trong quá trình sản xuất
6. Giới hạn chấp nhận
7. Kế hoạch lấy mẫu
8. Kết quả thẩm định dưới dạng bảng
9. Phân tích kết quả của từng lô thẩm định
10. Đánh giá kết quả thu được, bao gồm cả việc phân tích thống kê số liệu của kiểm soát trong quá trình
11. Đánh giá kết quả và so sánh với giới hạn chấp nhận
12. Đánh giá mức độ biến thiên của kết quả cũng như các kết quả nằm ngoài giới hạn cho phép
13. Kết luận và đề xuất

Cơ quan quản lý dược phẩm có thể yêu cầu cung cấp mô tả quy trình sản xuất và sơ đồ quy trình trong trường hợp cần thiết.

Vui lòng xem chi tiết ở các phụ lục dưới đây:

1. Phụ lục A1 hướng dẫn xây dựng đề cương thẩm định quy trình sản xuất cho các dạng thuốc rắn dùng đường uống,
2. Phụ lục A2 hướng dẫn xây dựng đề cương thẩm định quy trình sản xuất các thuốc được sản xuất trong điều kiện vô khuẩn,
3. Phụ lục A3 hướng dẫn xây dựng đề cương thẩm định quy trình sản xuất các thuốc có tiệt khuẩn cuối.
4. Một số lưu ý về thẩm định hồi cứu và thẩm định đồng thời

**7.1 Thẩm định hồi cứu**

Thẩm định hồi cứu nên được thực hiện đối với những sản phẩm đã được lưu hành trên thị trường trong một khoảng thời gian nhất định. Thẩm định hồi cứu bao gồm việc phân tích các xu hướng (sử dụng biểu đồ kiểm soát...) của các dữ liệu trong quá trình sản xuất trước đây cùng với các dữ liệu của quá trình kiểm tra chất lượng (Quality control - chẳng hạn như kết quả định lượng, kết quả thử độ hoà tan, pH...) của thành phẩm. Dữ liệu của 10 đến 20 lô được sản xuất bằng cùng một quy trình ổn định nên được phân tích để chứng minh rằng quy trình sản xuất này được kiểm soát tốt và "đảm bảo yêu cầu". Chỉ số Cpk  (Process Capability – Hiệu quả quy trình) và/hoặc Ppk (Process Performance – Hiệu năng quy trình) có giá trị là 1,0; 1,33 và 2,0 lần lượt tương ứng với 3, 4 và 6 sigma. Giá trị tính toán được của Cp, Cpk, Pp hay Ppk được chấp nhận như một công cụ thống kê để phân tích việc kiểm soát trong quy trình.

**7.2 Thẩm định đồng thời**

Đối với các thuốc đặc trị cho các bệnh hiếm gặp, việc thẩm định đồng thời được chấp nhận do số lượng lô sản xuất trong một năm thường ít. Các loại thuốc vốn có tuổi thọ ngắn (chẳng hạn thuốc phóng xạ) nhưng việc sử dụng là cần thiết vì các lý do y tế (ví dụ: thuốc được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng nghiêm trọng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng hoặc các thuốc mà nguồn cung không đủ và không có nguồn thay thế) sẽ được xem xét theo từng trường hợp cụ thể. Cơ sở đăng ký cần nhận được sự đồng thuận của cơ quan quản lý dược phẩm trước khi tiến hành nộp hồ sơ đăng ký bất kỳ thuốc nào sử dụng phương pháp thẩm định đồng thời.

1. Kiểm soát thay đổi

Việc quản lý, lập kế hoạch và hồ sơ tài liệu về các thay đổi được đề xuất trong quá trình sản xuất cần được thực hiện theo quy trình. Cần có đầy đủ dữ liệu để chứng minh rằng quy trình thay đổi vẫn duy trì được chất lượng sản phẩm theo yêu cầu và thoả mãn được các tiêu chuẩn đã đề ra.

Các thay đổi nhỏ trong quy trình thao tác chuẩn, thiết bị, môi trường thường không cần phải được chấp thuận bởi cơ quan quản lý nếu những thay đổi này không ảnh hưởng nhiều đến chất lượng thành phẩm.

Các loại thay đổi khác có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng của thành phẩm sẽ dẫn đến yêu cầu tái thẩm định, chẳng hạn như các thay đổi trong quy trình (thời gian trộn, nhiệt độ sấy, quy trình tiệt khuẩn), thay thế thiết bị bằng các thiết bị khác có các thông số / nguyên tắc thiết kế và cách vận hành khác nhau. Cơ sở đăng ký phải nộp các dữ liệu thích hợp để chứng minh rằng những thay đổi này là cần thiết.

1. Mục lục của tài liệu thẩm định quy trình

Biểu mẫu ở phụ lục B nên được điền bởi cơ sở đăng ký nhằm mục đích kiểm tra và tránh sai sót.

1. Cách tiếp cận mới trong thẩm định quy trình sản xuất: Quality by design hay chất lượng theo thiết kế

Cách tiếp cận truyền thống của thẩm định quy trình sản xuất dựa trên việc thẩm định quy trình sản xuất của 3 lô liên tiếp ở quy mô sản xuất thực tế. Việc thẩm định quy trình được coi là đã đạt yêu cầu khi mà kết quả thẩm định của 3 lô nằm trong giới hạn chấp nhận được nêu trong đề cương thẩm định.

Một biện pháp thay thế cho cách tiếp cận truyền thống là cách tiếp cận dựa trên việc thẩm tra liên tục quy trình dựa trên nền tảng của QbD (Quality by Design - Chất lượng theo thiết kế). Cách tiếp cận này được thực hiện trong suốt vòng đời của sản phẩm và quy trình liên tục được thẩm tra ngay cả khi việc thẩm định của các lô thẩm định đầu tiên đã được hoàn thành. Chi tiết tham khảo ở phụ lục C.

1. Thuật ngữ

Các thuật ngữ được dùng trong hướng dẫn này được định nghĩa ở phụ lục D

1. Danh mục các phiên bản cũ của hướng dẫn này

Phiên bản 1.0: Bắt đầu có hiệu lực từ tháng 1 năm 2005

Phiên bản 2.0: Bản thảo sử dụng cho hội nghị ACCSQ-PPWG lần thứ 18 (tháng 6 năm 2011)

Phiên bản 3.0: Bản thảo sử dụng cho hội nghị ACCSQ-PPWG lần thứ 19 (tháng 7 năm 2012)

**PHỤ LỤC A1 HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CHO CÁC DẠNG THUỐC RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG**

**MỤC LỤC**

1. MỤC TIÊU 267

2. Phạm vi 267

3. Thông tin chung 267

4. ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CÁC DẠNG THUỐC RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG 268

4.1. Công thức lô 268

4.2. Các thiết bị quan trọng và loại thiết bị trong quy trình sản xuất 268

4.3 Mô tả quy trình sản xuất và các thông số trong quy trình sản xuất 270

4.4. Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận 272

4.5. Thời gian lưu trữ 275

5. THUẬT NGỮ 275

# 1. MỤC TIÊU

Tài liệu này nhằm hướng dẫn xây dựng đề cương thẩm định quy trình sản xuất các dạng thuốc rắn dùng đường uống.

Hướng dẫn này nên được nghiên cứu đồng thời với các hướng dẫn như dưới đây:

* ASEAN Guidelines for Validation of Analytical Procedures
* Current United States Pharmacopeia, European Pharmacopoeia and Japanese Pharmacopoeia
* Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices (US-FDA, January 2011)
* CPG Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval
* SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (US-FDA, 1995)
* SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum (US-FDA, 1999)
* SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (US-FDA, 1997)
* Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (US-FDA, 1997)

# 2. Phạm vi

Nội dung của hướng dẫn này được áp dụng cho các dạng thuốc rắn dùng đường uống: viên nang, viên nén và bột / cốm pha dung dịch hoặc hỗn dịch.

# 3. Thông tin chung

Các dạng thuốc rắn dùng đường uống thường là viên nang, viên nén và bột / cốm pha dung dịch / hỗn dịch. Các dạng thuốc rắn dùng đường uống có thể được đóng gói dưới dạng đơn liều (dạng vỉ, túi) hoặc dạng đa liều (trong lọ thuốc đa liều).

Viên nang là dạng thuốc rắn, trong đó thuốc được đóng vào vỏ nang cứng hoặc mềm hòa tan được. Các nang này thường được làm từ gelatin hoặc tinh bột hoặc các chất thích hợp khác. Viên nang có thể được bào chế với mục đích giải phóng dược chất ngay hoặc khả năng giải phóng dược chất điều chỉnh (thuốc được chứa trong nang có thể ở dưới dạng bột, chất lỏng hoặc chất bán rắn). Viên nang cũng có thể chứa các viên nén nhỏ, bột hoặc cốm, pellet bao hoặc không bao giúp cho thuốc được vận chuyển qua dạ dày và đến được ruột non trước khi thuốc được giải phóng để giảm thiểu sự mất hoạt tính của dược chất hoặc sự kích thích niêm mạc dạ dày nếu có.

Viên nén là dạng thuốc rắn chứa dược chất cùng với các tá dược thích hợp, được bào chế bằng phương pháp dập thẳng hỗn hợp bột hoặc cốm dưới áp suất lớn được tạo bởi chày và cối thép. Viên nén có thể có nhiều kích thước, khối lượng, hình dạng, màu sắc và có thể có các ký hiệu / chi tiết trên bề mặt viên. Viên nén cũng có thể được bao màng mỏng hoặc mang ký hiệu đặc biệt.

Quy cách đóng gói của bột hoặc cốm pha dung dịch / hỗn dịch có thể là dạng đơn liều hoặc đa liều và cần phải được hoàn nguyên với nước trước khi uống. Quy cách đóng gói đa liều được sử dụng khi liều của mỗi lần sử dụng không cần quá chính xác.

Việc thẩm định quy trình sản xuất các dạng thuốc rắn dùng đường uống cần phải dựa trên tính đặc trưng của công thức lô và các nguyên tắc hoạt động của các thiết bị dùng trong sản xuất. Các thông số quy trình cần được kiểm tra, kiểm soát và / hoặc theo dõi cũng như các phép thử cần được tiến hành khi thẩm định quy trình sản xuất của bán thành phẩm khi sản xuất các dạng thuốc rắn phụ thuộc vào phương pháp sản xuất và dạng thành phẩm (viên nén, viên bao, viên nang hay bột / cốm). Tiêu chuẩn chấp nhận cần phải được xây dựng dựa trên đặc điểm của dạng thuốc đó, chẳng hạn như đặc điểm giải phóng dược chất (thuốc giải phóng ngay hay thay đổi giải phóng). Đề cương thẩm định được trình bày dưới đây có thể được tham khảo khi thẩm định quy trình sản xuất. Tuy vậy, đề cương thẩm định cần phải được đánh giá và kiểm tra tuỳ theo từng trường hợp cụ thể.

# 4. ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CÁC DẠNG THUỐC RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG

Các yếu tố sau nên được xem xét khi tiến hành thẩm định quy trình sản xuất các dạng thuốc rắn dùng đường uống

## **4.1. Công thức lô**

Cần xác định rõ công thức lô khi tiến hành thẩm định quy trình sản xuất. Với mỗi dạng bào chế, tất cả các thành phần cũng như lượng dùng của từng thành phần trong mỗi lô được sản xuất cần phải được nêu đầy đủ (bao gồm cả lượng dôi dư để bù lại phần hư hao trong quá trình sản xuất, nếu có).

## **4.2. Các thiết bị quan trọng và loại thiết bị trong quy trình sản xuất**

Các thiết bị quan trọng được sử dụng trong quy trình sản xuất cần phải được nêu rõ và được phân loại vào từng nhóm thiết bị cụ thể. Thông thường, các thiết bị sẽ được phân loại theo các công đoạn trong quy trình sản xuất (ví dụ: nhào trộn, sấy, giảm kích thước tiểu phân, tạo hạt, phân liều, bao, đóng thuốc, đóng nang, in, đóng gói). Các nhóm thiết bị này sẽ được phân thành các loại nhỏ hơn dựa trên nguyên tắc hoạt động.

Dưới đây là một số ví dụ của các nhóm thiết bị tương ứng với các bước trong quy trình sản xuất:

| **Thiết bị** | **Loại thiết bị** |
| --- | --- |
| Nồi trộn | Máy khuấy trộn đối lưu |
| Máy nhào | Máy nhào khuếch tán |
| Máy nhào kiểu đối lưu |
| Máy nhào kiểu khí nén |
| Máy nghiền | Máy nghiền bột siêu mịn dùng khí nén |
| Máy nghiền theo cơ chế va đập |
| Máy nghiền theo cơ chế cắt chẻ |
| Máy nghiền theo cơ chế nén ép |
| Máy nghiền kết hợp với rây |
| Máy nghiền bi |
| Máy tạo hạt | Máy tạo hạt khô  Máy tạo hạt ướt tốc độ cao  Máy tạo hạt ướt tốc độ thấp  Máy tạo hạt hình trống tốc độ thấp  Máy tạo hạt theo cơ chế đùn  Máy tạo hạt quay tròn  Máy tạo hạt tầng sôi  Máy tạo hạt phun sấy |
| Máy sấy | Gia nhiệt trực tiếp, nguyên liệu sấy tĩnh  Gia nhiệt trực tiếp, nguyên liệu sấy chuyển động  Gia nhiệt trực tiếp, sấy tầng sôi  Gia nhiệt trực tiếp, nguyên liệu được sấy bị pha loãng, phun sấy  Gia nhiệt trực tiếp, nguyên liệu được sấy bị pha loãng, sấy tức thời  Dẫn nhiệt gián tiếp, nguyên liệu sấy chuyển động  Dẫn nhiệt gián tiếp, nguyên liệu sấy đứng yên |
| Dẫn nhiệt gián tiếp, đông khô |
| Sấy bằng phương pháp thổi khí |
| Sấy bằng bức xạ gián tiếp, nguyên liệu được sấy chuyển động |
| Máy phân tách | Máy rung, lắc  Máy ly tâm |
| Máy dập viên | Máy dập viên - bột, cốm được phân liều nhờ trọng lực  Máy dập viên - bột, cốm được phân liều nhờ trợ lực  Máy dập viên quay tròn - bột, cốm được phân liều nhờ lực ly tâm  Máy bao dập |
| Máy bao | Máy bao sử dụng nồi bao  Máy bao hỗn dịch khí  Máy bao màng mỏng chân không  Máy bao nhúng  Máy bao tĩnh điện |
| Máy đóng nang | Máy đóng nang dùng phễu và trục xoắn  Máy đóng nang chân không  Máy đóng nang có đĩa nhựa đục lỗ rung  Máy đóng nang sử dụng đĩa phân liều  Máy đóng nang sử dụng ống phân liều |
| Máy đóng nang mềm | Máy bơm dịch nhờ trọng lực hoặc đóng nhờ lực  Máy khuấy trộn, bể trộn  Thiết bị chống kết tụ  Thiết bị loại khí  Thùng lưu trữ |
| Máy đóng bột | Kiểu chân không  Kiểu dùng phễu và trục xoắn |
| Máy ép vỉ | Máy ép vỉ kiểu tấm mỏng |
| Máy đóng lọ | Các loại |

Cơ sở đăng ký sẽ tự quyết định mức độ chi tiết của các thông tin về quy trình sản xuất được cung cấp cho cơ quan quản lý. Các thông tin này nên bao gồm cả công suất tối đa của thiết bị. Nếu cơ quan quản lý thấy các thông tin này cần thiết nhưng chưa được trình bày trong tài liệu đã nộp thì cơ quan quản lý có quyền yêu cầu cơ sở đăng ký bổ sung các thông tin nói trên.

## **4.3 Mô tả quy trình sản xuất và các thông số trong quy trình sản xuất**

Quy trình sản xuất nên được mô tả hoặc trình bày dưới dạng sơ đồ.

Các thông số kỹ thuật ở bảng sau được nên được kiểm soát và theo dõi khi tiến hành thẩm định, tuỳ vào dạng bào chế và phương pháp sản xuất. Một số ví dụ được liệt kê trong bảng sau. Cần lưu ý rằng các ví dụ này không phản ánh được đầy đủ thực tế sản xuất, chỉ nên được sử dụng để tham khảo và có thể thay đổi tuỳ theo loại thiết bị được sử dụng.

| **Các bước trong quá trình** | **Viên nén** | **Viên nang** | **Bột cốm** | **Các thông số trong quy trình** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Rây nguyên liệu nếu cần thiết | ✓ | ✓ | ✓ | * Cỡ rây / đường kính mắt rây |
| Trộn bột kép | ✓ | ✓ | ✓ | * Thời gian trộn, tốc độ trộn, khối lượng mẻ trộn |
| Khuấy trộn - hoà tan dịch đóng nang | Không áp dụng | ✓ | Không áp dụng | * Thời gian khuấy trộn, tốc độ khuấy trộn, thể tích khuấy trộn |
| Nghiền khô, phân loại kích thước tiểu phân (nếu có) | TK | TK | TK | * Đường kính rây * Tốc độ nghiền * Tốc độ cấp bột |
| Trộn cuối | ✓ | ✓ | ✓ | * Thời gian trộn, khối lượng mẻ trộn, tốc độ trộn * Cỡ rây |
| Chuẩn bị tá dược dính | TU | TU | TU | * Lượng tá dược dính, nồng độ tá dược dính, * Nhiệt độ |
| Tạo hạt | TU | TU | TU | * Khối lượng mẻ nhào * Thời gian nhào, tốc độ nhào * Nhiệt độ nhào * Tốc độ cấp dịch * Phương pháp phun |
| Nghiền ướt (nếu có) | TU | TU | TU | * Số vòng trên phút * Áp suất * Nhiệt độ |
| Xát hạt ướt (nếu có) | TU | TU | TU | * Cỡ rây, cỡ lô |
| Sấy | TU | TU | TU | * Thời gian sấy * Phân bố nhiệt độ |
| Làm lạnh | TU | TU | TU | * Tốc độ làm lạnh * Nhiệt độ làm lạnh |
| Dập viên (bao gồm cả việc phát hiện vết kim loại và loại bỏ bụi) | ✓ | Không áp dụng | Không áp dụng | * Các thông số cài đặt của máy dập viên * Tốc độ dập viên (số viên/giờ) |
| Chuẩn bị dịch bao (dung dịch / hỗn dịch) | ✓ | ✓ | Không áp dụng | * Nhiệt độ * Thời gian, tốc độ khuấy trộn |
| Bao | ✓ | ✓ | Không áp dụng | * Khối lượng mẻ bao * Đặc điểm nồi bao * Nhiệt độ * Tốc độ phun dịch * Tốc độ quay của nồi bao  (số vòng trên phút) * Tốc độ thổi khí * Khoảng cách và vị trí súng phun |
| In trên nang (nếu cần thiết) | ✓ | ✓ | Không áp dụng | * Tốc độ in (đơn vị / giờ) * Nhiệt độ |
| Đóng nang (bao gồm cả loại bụi) | Không áp dụng | ✓ | Không áp dụng | * Các thông số cài đặt của thiết bị * Công suất đóng (số nang/giờ) * Hệ thống cấp nang |
| Đóng bao bì sơ cấp  (có thể tiến hành như là một phần của thẩm định thiết bị) | ✓ | ✓ | ✓ | * Các thông số cài đặt của thiết bị * Tốc độ đóng bao bì * Tốc độ cấp bao bì |
| Kiểm soát môi trường trong suốt quá trình sản xuất (áp dụng đối với các sản phẩm nhạy cảm với nhiệt và ẩm) | ✓ | ✓ | ✓ | * Nhiệt độ * Độ ẩm tương đối |

Ký hiệu:

TK: Chỉ áp dụng với quá trình trộn khô

TU Chỉ áp dụng với quá trình trộn ướt

✓ : Áp dụng được

Cơ sở đăng ký sẽ tự quyết định mức độ chi tiết của các thông tin về quy trình sản xuất được cung cấp cho cơ quan quản lý. Nếu cơ quan quản lý thấy có các thông số quan trọng nhưng chưa được trình bày trong tài liệu đã nộp thì cơ quan quản lý có quyền yêu cầu cơ sở đăng ký bổ sung.

## **4.4. Kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận**

Cơ sở sản xuất phải có trách nhiệm đảm bảo rằng kế hoạch lấy mẫu và giới hạn chấp nhận được đăng ký là đủ để đảm bảo rằng quá trình sản xuất được kiểm soát tốt và đủ khả năng sản xuất được sản phẩm đạt yêu cầu về chất lượng. Các kế hoạch lấy mẫu và các giới hạn chấp nhận được trình bày dưới đây có thể được sử dụng để tham khảo khi tiến hành thẩm định quy trình sản xuất một dạng thuốc rắn dùng đường uống thông thường với mức độ rủi ro trung bình.

| **Giai đoạn** | **Kế hoạch lấy mẫu** | **Phép thử** | **Giới hạn chấp nhận** |
| --- | --- | --- | --- |
| Sấy, nếu cần thiết | Ít nhất 3 mẫu tại ít nhất 3 vị trí khác nhau trong tủ sấy hoặc 3 thời điểm khác nhau trong suốt quá trình sấy (1). | Mất khối lượng do làm khô (mỗi vị trí thử một mẫu) | Phụ thuộc vào tiêu chuẩn độ mất khối lượng do làm khô được yêu cầu đối với từng sản phẩm cụ thể |
| Trộn cuối | Ít nhất 3 mẫu ở ít nhất 10 vị trí được phân bố đều nhau trong thiết bị trộn (1)  *(20 vị trí trong trường hợp máy trộn theo kiểu đối lưu)* | Độ đồng đều hàm lượng (Tiến hành định lượng 1 mẫu cho mỗi vị trí) | Mức yêu cầu 1 - Kết quả riêng lẻ: giá trị trung bình ± 10% (giá trị tuyệt đối)  Tất cả các kết quả phải có RSD ≤ 5,0% |
| Nếu cần thiết,   * Độ trơn chảy * Tỷ trọng * Cảm quan / hình thức | Cơ sở sản xuất tự xây dựng |
| Mẫu hỗn hợp  Có thể được tiến hành như là một phần của kiểm nghiệm xuất xưởng | * \*Hình thức * \*Độ đồng nhất * \*Định lượng (Hoạt lực) * \*Chỉ tiêu tạp chất * \*Độ nhiễm vi sinh * Các tiêu chuẩn nội bộ khác   \* Có thể bỏ qua nếu như các bước sau đó là đóng nang hoặc dập viên | Độ đồng nhất (theo yêu cầu của dược điển)  Giới hạn nhiễm vi sinh vật : theo yêu cầu của dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo yêu cầu của dược điển hoặc cơ sở sản xuất xây dựng |
| Dập viên | Lấy mẫu phân tầng | * Độ đồng nhất * Các yêu cầu nội bộ khác nếu có | Độ đồng nhất: theo yêu cầu của dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo yêu cầu của dược điển hoặc cơ sở sản xuất |
| Mẫu hỗn hợp  (có thể tiến hành như là một phần của kiểm nghiệm xuất xưởng) | * Hình thức * Độ đồng nhất * Định lượng (Hoạt lực) * Độ bở * \*\*Độ cứng * \*\*Độ rã * \*\*Kích thước viên * \*\*Độ hoà tan * \*\*Tạp chất * \*\*Độ nhiễm vi sinh vật * Các tiêu chuẩn nội bộ khác   \*\* Tiến hành đánh giá sau khi đóng nang hoặc bao (nếu có). | Độ đồng nhất (theo yêu cầu của dược điển)  Giới hạn nhiễm vi sinh vật: theo yêu cầu của dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo yêu cầu của dược điển hoặc cơ sở sản xuất |
| Đóng nang | Lấy mẫu phân tầng | * Độ đồng nhất * Hình thức * Độ dài của viên nang | Độ đồng nhất: theo yêu cầu của dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo yêu cầu của dược điển hoặc cơ sở sản xuất |
| Mẫu hỗn hợp  (có thể tiến hành như là một phần của kiểm nghiệm xuất xưởng) | * Hình thức * Độ đồng nhất * Định lượng (hoạt lực) * Kích thước * Độ hòa tan/Độ rã * Tạp chất * Độ nhiễm vi sinh vật * Các tiêu chuẩn nội bộ khác | Độ đồng nhất (theo yêu cầu của dược điển)  Giới hạn nhiễm vi sinh vật : theo yêu cầu của dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo yêu cầu của dược điển hoặc cơ sở sản xuất |
| Bao | Một mẫu với mỗi nồi bao | * Định lượng (chỉ áp dụng đối với trường hợp bao dược chất) * Hàm ẩm / tồn dư dung môi | Định lượng: Cơ sở sản xuất tự xây dựng  Độ ẩm / dung môi tồn dư (theo hướng dẫn của ICH) |
| Với mỗi một nồi bao, tiến hành lấy mẫu một lần tại ít nhất 10 vị trí phân bố đồng đều trong tất cả các phần nhỏ của lô sản xuất (1). | Độ đồng nhất | Theo quy định của dược điển |
| Mẫu hỗn hợp (có thể được tiến hành như là một phần của kiểm nghiệm xuất xưởng) | * Kiểm tra cảm quan bằng mắt thường * Độ đồng nhất (chỉ trong trường hợp bao dược chất) * Định lượng (hoạt lực) * \*\*\*Độ cứng * \*\*\*Độ rã * \*\*\*Độ hoà tan * \*\*\*Tạp chất * \*\*\*Độ nhiễm vi sinh vật * Các chỉ tiêu nội bộ khác   \*\*\* Có thể bỏ qua nếu đóng nang | Độ đồng nhất: theo tiêu chuẩn dược điển  Các chỉ tiêu khác: theo dược điển hoặc cơ sở sản xuất |
| In | Lấy mẫu phân tầng | Hình thức | Cơ sở sản xuất tự xây dựng |
| Phân liều bột / cốm vào lọ | Lấy mẫu phân tầng | Độ đồng đều khối lượng | Chênh lệch (± 5%) so với lượng ghi trên nhãn (giá trị tuyệt đối) |
| Đóng gói sơ cấp (có thể được thực hiện khi kiểm tra thiết bị) | Lấy mẫu phân tầng | * Hình thức * Độ kín của bao bì, nếu cần | Cơ sở sản xuất tự xây dựng |
| Kiểm soát môi trường (Áp dụng đối với các sản phẩm nhạy cảm với nhiệt và ẩm) | Trong suốt quá trình sản xuất | * Nhiệt độ * Độ ẩm tương đối | Cơ sở sản xuất tự xây dựng |

Chú thích: RSD - Relative Standard Deviation - Độ lệch chuẩn tương đối

ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Hội nghị quốc tế về sự hòa hợp của những yêu cầu kỹ thuật đối với các đăng ký thuốc sử dụng trên người

(1) Chú ý: có thể thiết lập các kế hoạch lấy mẫu khác, miễn là tính hợp lý của các kế hoạch lấy mẫu đó có thể chứng minh được dựa trên các phép phân tích thống kê.

Quy mô lấy mẫu, thử và giới hạn chấp nhận cần phải được xây dựng dựa trên mức độ rủi ro mà bệnh nhân phải chịu khi sử dụng thuốc (ví dụ: khi thuốc được sản xuất bằng các loại thiết bị khác nhau, với công suất khác nhau) và cần được đánh giá đối với từng sản phẩm cụ thể.

Lý do lựa chọn chỉ tiêu của thuốc thành phẩm cần phải được chứng minh và quy trình phân tích cần phải được thẩm định theo Hướng dẫn thẩm định quy trình phân tích của ASEAN.

## **4.5. Thời gian lưu trữ**

Nếu trong quy trình sản xuất, bán thành phẩm được lưu trữ tạm thời (ví dụ: bán thành phẩm sau giai đoạn trộn sơ bộ hoặc sau một số bước trung gian), cơ sở sản xuất cần chứng minh rằng khoảng thời gian lưu trữ là hợp lý. Dữ liệu về độ ổn định thu được (độ ổn định về hoá học và vi sinh vật) ứng với mỗi khoảng thời gian lưu trữ nêu trên nên được cung cấp để chứng minh. Các khảo sát về thời gian lưu trữ có thể được thực hiện một cách riêng rẽ hoặc được thực hiện như một phần của đề cương thẩm định quy trình sản xuất. Thời gian lưu trữ nên được lựa chọn dựa trên các kết quả phân tích các mẫu hoặc các lô được giữ trong các khoảng thời gian lưu trữ xác định khác nhau. Thời gian lưu trữ cũng có thể được xây dựng dựa vào dữ liệu của sản xuất thực tế (thời gian lưu trữ phát sinh theo từng mẻ sản xuất).

Trong trường hợp thông tin về thời gian lưu trữ không được nêu trong hồ sơ đăng ký, nếu cơ quan quản lý dược phẩm yêu cầu, cơ sở sản xuất cần bổ sung các dữ liệu có sẵn hoặc phải các phải đưa ra lời giải thích thoả đáng cho việc bỏ qua các thông tin này.

# 5. THUẬT NGỮ

**Trì hoãn giải phóng - Delayed release (DR):**

Quá trình giải phóng thuốc không diễn ra tức thì sau khi uống

**Giải phóng kéo dài - Extended Release (ER)**:

Các dạng thuốc giải phóng kéo dài được thiết kế sao cho sự có mặt dược chất được duy trì trong một khoảng thời gian kéo dài sau khi uống. Điều này cho phép giảm tần suất sử dụng thuốc so với khi sử dụng thuốc ở dạng bào chế quy ước (chẳng hạn thuốc dưới dạng dung dịch hoặc thuốc giải phóng ngay)

**Giải phóng ngay - Immediate release (IR):**

Cho phép dược chất được hoà tan trong đường tiêu hoá, không nhằm mục đích trì hoãn hoặc kéo dài quá trình hoà tan hoặc hấp thu của thuốc.

**Dạng bào chế điều chỉnh giải phóng - Modified release dosage forms**:

Là dạng bào có mà đặc điểm giải phóng thuốc sao cho thời gian giải phóng và / hoặc vị trí giải phóng thuốc được thiết kế để đạt được mục đích điều trị hoặc các mục tiêu có lợi khác mà các dạng bào chế quy ước như dung dịch hoặc các thuốc giải phóng ngay không có được. Các dạng thuốc rắn điều chỉnh giải phóng bao gồm cả giải phóng trì hoãn và giải phóng kéo dài.

**Lấy mẫu phân tầng - Stratified sampling:**

Quá trình lấy mẫu có cân nhắc từ các vị trí khác nhau trong một mẻ hoặc lô hoặc trong các giai đoạn hay thời điểm khác nhau của quy trình sản xuất để thu được mẫu.

Với hỗn hợp trộn hoặc đơn vị phân liều, lấy mẫu phân tầng tập trung chủ yếu vào các vị trí khác nhau ở trong máy nhào trộn hoặc các bước có nguy cơ cao gây mất đồng đều hàm lượng trong suốt quá trình dập / đóng bột.

**PHỤ LỤC A2 HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT CỦA CÁC THUỐC ĐƯỢC SẢN XUẤT TRONG ĐIỀU KIỆN VÔ KHUẨN**

**MỤC LỤC**

1. MỤC ĐÍCH 277

2. PHẠM VI 277

3. THÔNG TIN CHUNG 278

4. CÁC THÔNG TIN ĐƯỢC YÊU CẦU ĐỐI VỚI VIỆC THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHA CHẾ VÔ KHUẨN 278

4.1. Nhà xưởng 278

4.2. Tiệt khuẩn và loại chất gây sốt cho bao bì, nắp, thiết bị và các thành phần thuốc 278

4.3. Lọc và thời gian lưu trữ 279

4.4. Nghiên cứu mô phỏng để kiểm tra khả năng đảm bảo độ vô khuẩn 279

4.5. Tính toàn vẹn của bao bì 280

5. THUẬT NGỮ 280

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# MỤC ĐÍCH

Tài liệu này được biên soạn nhằm hướng dẫn nộp các thông tin và dữ liệu để chứng minh hiệu quả của quá trình tiệt khuẩn được yêu cầu trong hồ sơ đăng ký khi tiến hành xin giấy phép kinh doanh thuốc.

Tài liệu này nên được đọc cùng với các tài liệu dưới đây:

* Note for Guidance on Process Validation (EMA, 2001)
* Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products (FDA, 1994)
* Annex 4 WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products (Technical Report Series No. 957, 2010)
* Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice (US-FDA, September 2004)
* Recommendation on the Validation of Aseptic Process (PIC/S, January 2011)
* Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Annexes (PIC/S, September 2009)
* EC Guide to Good Manufacturing Practice (Annex 1) March 2009

# PHẠM VI

Hướng dẫn này được áp dụng cho các thuốc được pha chế trong điều kiện vô khuẩn.

# THÔNG TIN CHUNG

Quá trình tiệt khuẩn có thể được thực hiện bằng phương pháp nhiệt khô, nhiệt ẩm, chiếu xạ ion hoá, bằng khí ethylen oxyd hoặc bằng phương pháp lọc và đóng thuốc vào bao bì vô khuẩn trong điều kiện vô khuẩn.

Phương pháp tiệt khuẩn bằng nhiệt khô nên được ưu tiên lựa chọn nếu có thể.

Việc lựa chọn phương pháp pha chế thuốc trong điều kiện vô khuẩn cần được giải thích hoặc chứng minh là cần thiết (Ví dụ: chế phẩm dễ mất ổn định hoặc bao bì không tương thích với các phương pháp tiệt khuẩn).

# CÁC THÔNG TIN ĐƯỢC YÊU CẦU ĐỐI VỚI VIỆC THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHA CHẾ VÔ KHUẨN

Các thông tin dưới đây nên được nộp đối với việc thẩm định quy trình pha chế trong điều kiện vô khuẩn:

## **Nhà xưởng**

Theo khuyến cáo, thông tin về sơ đồ mặt bằng bao gồm các nội dung như dưới đây:

* Các khu vực sản xuất quan trọng, chẳng hạn như nơi tiến hành pha chế và lưu trữ, lọc và đóng thuốc, phòng thay đồ và nêu rõ cấp sạch của từng khu vực.
* Các hệ thống cách ly hoặc ngăn cách nếu có.
* Vị trí của các thiết bị trọng yếu, bao gồm nhưng không giới hạn bởi: tủ hood thổi khí theo dòng, nồi hấp tiệt khuẩn, máy đông khô và nơi đóng thuốc.
* Đường đi của nguyên liệu và nhân viên.

Tham khảo phục lục 4 của WHO về thực hành tốt sản xuất thuốc đối với các loại thuốc vô khuẩn (báo cáo kỹ thuật số 957 2010) để xem chi tiết về yêu cầu về tiêu chuẩn của các cấp độ sạch khi tiến hành sản xuất thuốc vô khuẩn.

## **Tiệt khuẩn và loại chất gây sốt cho bao bì, nắp, thiết bị và các thành phần thuốc**

### Mô tả quy trình

Quy trình tiệt khuẩn và loại chất gây sốt trong bình chứa, bao bì, nắp, thiết bị và các thành phần thuốc cần được mô tả tóm tắt.

### Thẩm định quy trình

1. Đối với tiệt khuẩn bằng nhiệt khô hoặc loại chất gây sốt, báo cáo thẩm định cần phải được cung cấp và bao gồm các thông tin như dưới đây:

* Nghiên cứu về phân bố nhiệt và truyền nhiệt bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, sơ đồ sắp xếp vật cần tiệt khuẩn trong buồng và xác định rõ các vị trí có nhiệt độ thấp.
* Báo cáo thử khả năng kháng nhiệt của vi sinh vật

Nếu một dung dịch thuốc bán thành phẩm được bào chế vô khuẩn từ các nguyên liệu đã được tiệt khuẩn riêng biệt từ trước thì cần phải nộp báo cáo thẩm định của tất cả các quy trình tiệt khuẩn đã nêu.

Đối với các quá trình loại chất gây sốt, cần cung cấp các thông tin về phương pháp thử chất gây sốt và kết quả chuẩn độ chất gây sốt phải giảm không dưới 3 log.

1. Với quá trình tiệt khuẩn bằng chiếu xạ, cần cung cấp các thông tin như dưới đây trong báo cáo thẩm định:

* Cơ sở vật chất của khu vực chiếu xạ.
* Nguồn chiếu xạ, phương pháp cho tiếp xúc với bức xạ (ví dụ: sự di chuyển của đối tượng được chiếu xạ so với nguồn phát xạ).
* Loại và vị trí của các thiết bị theo dõi lượng bức xạ.
* Dữ liệu về đặc tính bao bì.
* Nghiên cứu về phân bố đa liều tại các vị trí khác nhau .
* Các phương pháp vi sinh và phương pháp kiểm soát trong xây dựng, thẩm định và kiểm tra tính hiệu quả của quy trình.

1. Nếu một biện pháp tiệt khuẩn nào khác tiệt khuẩn bằng nhiệt hoặc tiệt khuẩn bằng chiếu xạ được sử dụng thì các dữ liệu thẩm định liên quan đến quá trình tiệt khuẩn cần phải được cung cấp. Tham khảo phụ lục A3 (mục 4.2) để biết thêm chi tiết.

## **Lọc và thời gian lưu trữ**

1. Quá trình lọc dung dịch bán thành phẩm cần được mô tả và bao gồm các nội dung sau:
   * Các quá trình lọc và chỉ tiêu tương ứng
   * Hệ thống lọc nối tiếp nếu có, màng tiền lọc và màng lọc loại khuẩn nếu có.

Việc sử dụng màng với kích thước lỗ lọc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 µm được chấp nhận để tiệt khuẩn mà không cần chứng minh gì thêm. Nếu quá trình tiệt khuẩn được thực hiện bằng cách lọc với kích thước màng lớn hơn 0,2 µm kết hợp với một biện pháp tiệt khuẩn bổ trợ thì cả quá trình tiệt khuẩn cần phải được thẩm định và chứng minh.

Thông tin về các phép thử tính toàn vẹn của màng tiền lọc và lọc cản khuẩn cần được cung cấp. Trong trường hợp không sử dụng màng tiền lọc, cần đưa ra lý giải cho việc không dùng.

Thông tin về tính tương hợp và khả năng loại vi sinh vật của màng lọc đối với dịch lọc cần phải được cung cấp. Tác động của màng lọc lên sản phẩm cần phải được mô tả nếu có.

1. Các tiêu chí về thời gian lưu trữ sau khi tiến hành pha chế dung dịch bán thành phẩm và trước khi đóng vào bao bì cuối cần được cung cấp và bao gồm:
   * Thùng lưu trữ
   * Thời gian lưu trữ
   * Nhiệt độ
   * Các điều kiện bảo quản khác nếu có

## **Nghiên cứu mô phỏng để kiểm tra khả năng đảm bảo độ vô khuẩn**

Phương pháp và tiêu chuẩn sử dụng cho nghiên cứu mô phỏng cũng như tóm tắt các kết quả đánh giá gần nhất tính từ thời điểm nộp hồ sơ (bao gồm 3 lần đánh giá liên tiếp độc lập đạt yêu cầu), kể cả các kết quả đánh giá không đạt cần phải được cung cấp.

Các kết quả thu được này cần phải là kết quả tiến hành trên cùng dây chuyền đóng thuốc được sử dụng thường xuyên để đóng thuốc thành phẩm.

Số lượng bao bì được đóng trong nghiên cứu mô phỏng nên nằm trong khoảng 5000 đến 10000 đơn vị. Với các quá trình đóng với ít hơn 5000 đơn vị sản phẩm, số lượng đơn vị được đóng nên bằng số lượng của cỡ lô lớn nhất được sản xuất trên dây chuyền đó.

Nhìn chung, các thông tin sau nên được cung cấp với mỗi nghiên cứu mô phỏng:

1. Ngày tiến hành
2. Danh mục thiết bị, phòng tiến hành đóng thuốc
3. Loại và kích thước bao bì
4. Thể tích và loại môi trường được sử dụng trong mỗi loại bao bì đựng thuốc
5. Số lượng đơn vị được đóng, loại bỏ, ủ và cho kết quả dương tính quan sát được
6. Thông tin về quá trình ủ, ví dụ như thời gian, nhiệt độ và hướng sắp xếp bao bì
7. Mô phỏng lại quy trình **1**
8. Các thông số quy trình **2**
9. Kết quả dưới dạng bảng và kết luận về việc theo dõi mức độ kiểm soát vi sinh vật trong môi trường.

Ghi chú 1: Cần mô tả bất kì quy trình nào được thực hiện để mô phỏng lại các bước trong một quy trình đóng thuốc thông thường, chẳng hạn như về việc giảm tốc độ đóng thuốc, thay ca của nhân viên, thiết bị gặp trục trặc trong quá trình đóng và được khắc phục, sửa chữa, mô phỏng quá trình đông khô và thổi khí vào lọ.

Ghi chú 2: Các thông số được sử dụng trong quá trình kiểm tra khả năng đảm bảo độ vô khuẩn cần phải được so sánh với sản xuất thực tế (ví dụ như tốc độ đóng, thể tích đóng, số lượng đơn vị được đóng hoặc thời gian đóng thuốc).

## **Tính toàn vẹn của bao bì**

Cần cung cấp các dữ liệu, bao gồm mô tả ngắn gọn phương pháp thử và tổng hợp các kết quả thử nghiệm chứng minh tính toàn vẹn và khả năng ngăn chặn vi sinh vật của bao bì.

# THUẬT NGỮ

**Sản xuất trong điều kiện vô khuẩn - Aseptic Processing:**

Việc sản xuất thuốc ở cấp sạch A hoặc một môi trường tương đương mà thường bao gồm công đoạn lọc vô khuẩn và đóng thuốc.

**Vi sinh vật tạp nhiễm - Bioburden:**

Tổng số lượng các vi khuẩn hiếu khí, nấm mốc và nấm men còn sống được biểu thị bằng số đơn vị tạo khuẩn lạc (colony forming units - CFU) trên một đơn vị sản phẩm hoặc một gam sản phẩm.

**Loại chất gây sốt - Depyrogenation:**

Quá trình loại hoặc phá huỷ chất gây sốt (ví dụ: nội độc tố).

**Nghiên cứu mô phỏng - Media fills:**

Là phương pháp để đánh giá quy trình sản xuất thuốc vô khuẩn sử dụng môi trường nuôi cấy vi khuẩn. Nghiên cứu mô phỏng được hiểu đồng nghĩa với mô phỏng quá trình đóng thuốc, thử môi trường và đóng môi trường...

**PHỤ LỤC A3 HƯỚNG DẪN XÂY DỰNG ĐỀ CƯƠNG THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH CHO SẢN PHẨM TIỆT KHUẨN CUỐI.**

**MỤC LỤC**

1. MỤC ĐÍCH 282

2. PHẠM VI 282

3. THÔNG TIN CHUNG 282

4. THÔNG TIN VỀ CÁC QUÁ TRÌNH TIỆT KHUẨN CUỐI 282

4.1. Tiệt khuẩn cuối bằng nhiệt ẩm 282

4.2. Các quy trình tiệt khuẩn cuối khác 283

4.3. Tính toàn vẹn của hệ thống bao bì - nắp 284

5. THUẬT NGỮ 285

# MỤC ĐÍCH

Tài liệu này được xây dựng nhằm hướng dẫn nộp các dữ liệu về tính hiệu quả của quy trình tiệt khuẩn cuối khi xin giấy phép lưu hành sản phẩm.

Hướng dẫn này nên được đọc cùng với các hướng dẫn được nêu dưới đây:

* Note for Guidance on Process Validation (EMA, 2001)
* Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products (FDA, 1994)
* Annex 4 WHO Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products (Technical Report Series No. 957, 2010)
* EC Guide to Good Manufacturing Practice (Annex 1) March 2009
* Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Annexes (PIC/S, September 2009)

# PHẠM VI

Hướng dẫn này được áp dụng cho thuốc vô khuẩn được tiệt khuẩn cuối.

# THÔNG TIN CHUNG

Quá trình tiệt khuẩn có thể được thực hiện bằng nhiệt khô, nhiệt ẩm, chiếu xạ ion hoá, tiệt khuẩn bằng khí hoặc lọc và sau đó đóng vô khuẩn vào bao bì vô khuẩn

Tiệt khuẩn bằng nhiệt nên là phương pháp được ưu tiên lựa chọn nếu điều kiện cho phép.

# THÔNG TIN VỀ CÁC QUÁ TRÌNH TIỆT KHUẨN CUỐI

Nhìn chung, việc mô tả quá trình tiệt khuẩn và kết quả thẩm định quy trình cần được cung cấp đối với:

* Thuốc thành phẩm được chứa trong hệ thống bao bì
* Bao bì, nắp, thiết bị và các thành phần thuốc
* Sản phẩm trung gian

Trong trường hợp sản phẩm có thể được xử lý thêm (chẳng hạn xử lý thêm bằng nhiệt độ), cần cung cấp các dữ liệu minh chứng cho việc xử lý thêm đó.

## **Tiệt khuẩn cuối bằng nhiệt ẩm**

### Mô tả quá trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm

Phần mô tả quá trình tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm nên bao gồm các phần sau:

* + - Thông tin nhận dạng của nồi hấp (ví dụ: mã số, nhà sản xuất, model của thiết bị sử dụng).
    - Loại chu trình được sử dụng (ví dụ: sử dụng hơi bão hoà, ngâm nước và phun nước).
    - Các thông số trong chu trình và các chỉ tiêu trong quá trình chạy, bao gồm nhiệt độ, thời gian, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất của F0.
    - Các phương pháp và biện pháp kiểm soát được sử dụng để theo dõi các chu trình trong sản xuất (ví dụ: nhiệt độ đầu dò, chỉ thị vi sinh và hoá học, phép thử độ rò) bao gồm số lượng, vị trí cũng như chỉ tiêu chấp nhận và chỉ tiêu loại trừ Tuỳ chọn.

### Thẩm định quy trình và / hoặc đánh giá quy trình

#### Nghiên cứu phân bố nhiệt và truyền nhiệt

Phương pháp và tiêu chuẩn để đánh giá phân bố nhiệt và truyền nhiệt cần được cung cấp và đi kèm với bản tóm tắt các kết quả gần thời điểm nộp:

* Phương pháp và tiêu chuẩn
* Sơ đồ thể hiện số lượng đầu đo nhiệt, chất chỉ thị hoá học và/hoặc sinh học nếu có - nếu được sử dụng cũng như vị trí của chúng trong buồng hấp tiệt khuẩn.
* Sơ đồ thể hiện sự sắp xếp sản phẩm ở khối lượng tối thiểu và tối đa cũng như các điểm có nhiệt độ thấp.
* Kết quả của tối thiểu 3 chu trình tiệt khuẩn đạt liên tiếp.

#### Phép kiểm tra khả năng kháng nhiệt của vi sinh vật

Các thành phẩm được coi là vô khuẩn khi mức độ đảm bảo vô khuẩn (Sterility assurance level - SAL) đạt được là 10-6 hoặc thấp hơn.

Báo cáo tổng hợp về kết quả nghiên cứu khả năng kháng nhiệt của vi sinh vật cần được cung cấp và bao gồm các nội dung sau:

* Mức độ tạp nhiễm vi sinh vật (bioburden), đặc biệt là khi các điều kiện tiệt khuẩn có khả năng tận diệt vi khuẩn (overkill) không được sử dụng.
* Phiếu kiểm nghiệm của chỉ thị vi sinh vật được sử dụng, bao gồm có phân loại chủng chỉ thị, mức độ kháng và độ ổn định.
* Thông tinh về khả năng kháng của chỉ thị vi sinh vật

Thông tin về khả năng kháng của chỉ thị vi sinh vật trong hoặc trên sản phẩm (ví dụ: trong dung dịch thuốc, trên các bề mặt của bao bì, nắp và các mặt ngăn cách) hoặc các đối tượng được dùng để thay thế sản phẩm cần phải được chỉ rõ. Cần phải có sự so sánh giữa khả năng kháng của bào tử khi sử dụng giá mang bào tử (ví dụ: băng mang bào tử) để nuôi cấy thay vì nuôi cấy trực tiếp.

* Kết quả và kết luận của nghiên cứu thẩm định vi sinh nhằm đưa ra quy trình tiệt khuẩn với điều kiện tối thiểu mà duy trì được mức độ đảm bảo vô khuẩn (SAL) tối thiểu là 10-6 cho những sản phẩm được tiệt khuẩn ở điều kiện khó khăn nhất.

## **Các quy trình tiệt khuẩn cuối khác**

Các loại thông tin được yêu cầu đối với tiệt khuẩn bằng nhiệt ẩm, nhìn chung, có thể được áp dụng cho tiệt khuẩn bằng nhiệt khô, khí (chẳng hạn ethylen oxyd) hay tiệt khuẩn bằng chiếu xạ (chẳng hạn tia gamma và electron).

Dưới đây là các thông tin tối thiểu cần phải cung cấp:

* Mô tả lượng và cách sắp xếp, phân bố của vật cần tiệt khuẩn.
* Các số liệu thẩm định nhằm chứng minh mức độ hiệu quả của chu trình tiệt khuẩn ở điều kiện tối thiểu.
* Tính toàn vẹn của bao bì, nắp.
* Các thông tin về việc tái xử lý nếu có.
* Các ảnh hưởng của quy trình tiệt khuẩn tới đặc tính hoá học và vật lý của dược chất hoặc thuốc thành phẩm nếu có.

Các yêu cầu đặc biệt đối với tiệt khuẩn bằng ethylen oxyd và chiếu xạ được trình bày dưới đây.

### Etylen oxyd (EO)

1. Giải thích rõ lý do sử dụng ethylen oxyd để tiệt khuẩn.
2. Thiết bị tiệt khuẩn và môi trường được kiểm soát để làm ẩm ban đầu và thông khí cho khối sản phẩm.
3. Các thông số và giới hạn của từng bước trong chu trình tiệt khuẩn, ví dụ như làm ẩm ban đầu, nồng độ khí sử dụng, chu kì chân không và áp suất khí, thời gian tiếp xúc, nhiệt độ, độ ẩm, đuổi khí, thông khí và xác định khí tồn dư.
4. Các phương pháp vi sinh (môi trường nuôi cấy, nhiệt độ và thời gian ủ) và nuôi cấy bào tử từ mẫu được ủ khi tiến hành thẩm định quy trình.

### Chiếu xạ

1. Cơ sở vật chất của nơi chiếu xạ.
2. Nguồn chiếu xạ và phương pháp tiếp xúc (sự di chuyển của sản phẩm so với nguồn phát xạ).
3. Loại và vị trí thiết bị để theo dõi thường xuyên khối lượng sản phẩm được tiệt khuẩn.
4. Đặc tính bao bì.
5. Nghiên cứu về phân bố đa liều tại các vị trí khác nhau.
6. Phương pháp đánh giá và kiểm soát vi sinh được sử dụng để thiết lập, thẩm định, kiểm tra hiệu quả của chu trình.

## **Tính toàn vẹn của hệ thống bao bì - nắp**

Nhìn chung, các loại dữ liệu và thông tin sau về tính toàn vẹn đối với vi sinh vật của các thành phần trong bao bì cần phải được cung cấp:

1. Mô phỏng lại các điều kiện khắc nghiệt trong sản xuất

Việc thiết kế thí nghiệm cần mô phỏng được các điều kiện khắc nghiệt trong quá trình tiệt khuẩn, vận chuyển và bảo quản thuốc cũng như ảnh hưởng của các điều kiện này lên độ kín và tính toàn vẹn của hệ thống bao bì - nắp. Việc nghiên cứu độ ổn định về hoá học, vật lý và vi sinh vật trong các điều kiện này có thể là cần thiết.

1. Chứng minh tính toàn vẹn của bao bì sau tiếp xúc tối đa

Độ kín và tính toàn vẹn của hệ thống bao bì – nắp nên được kiểm chứng bằng đặc tính của sản phẩm đã được tiệt khuẩn ở một hoặc nhiều chu kỳ ở điều kiện khắc nghiệt nhất. Nếu sản phẩm được xử lý bằng nhiều phương pháp thì thiết kế thí nghiệm cần phải được tiến hành trên các chu kỳ ở điều kiện khắc nghiệt nhất của tất cả các phương pháp xử lý.

1. Độ nhạy của phương pháptuỳ chọn

Độ nhạy của phương pháp thử tính toàn vẹn của hệ thống bao bì – nắp cần được xác định rõ và được cung cấp.

# THUẬT NGỮ

**Chỉ thị vi sinh vật - Biological Indicator:**

Một quần thể vi sinh vật được ủ trong một môi trường phù hợp và được đặt trong một vị trí nhất định ở khoang / nơi tiệt khuẩn của thiết bị tiệt khuẩn để xác định hiệu quả của chu trình tiệt khuẩn bằng phương pháp vật lý hoặc hoá học.

**Thành phần thuốc - Component:**

Bất kể một thành phần nào được sử dụng với mục đích sản xuất thuốc, kể cả các thành phần không xuất hiện trong thành phẩm cuối cùng.

**Giá trị F0:**

Thể hiện hiệu quả tiệt khuẩn của một chu trình cụ thể (giá trị F0 chính làsố phút cần thiết khi tiệt khuẩn ở 121°C để đạt được hiệu quả tiệt khuẩn tương đương với chu trình đó).

Ví dụ: chu trình tiệt khuẩn ở điều kiện ở 111°C trong 15 phút có hiệu quả tiệt khuẩn tương đương với chu trình tiệt khuẩn ở 121 °C trong 1,5 phút.

**Tiệt khuẩn cuối - Terminal Sterilization:**

Tiệt khuẩn một sản phẩm ở công đoạn cuối cùng bằng hơi nước và/hoặc nhiệt khô hoặc chiếu xạ.

|  |  |
| --- | --- |
| **PHỤ LỤC B** | **MỤC LỤC CỦA HỒ SƠ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT** |

**I. TÀI LIỆU ĐƯỢC NỘP** (Đánh dấu nếu nộp)**:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Loại tài liệu | Đánh dấu | Đính kèm | Trang |
| a) | Phát triển dược học |  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_ |
| b) | Đề cương thẩm định |  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_ |
| c) | Báo cáo thẩm định   * Lô pilot * 3 lô sản xuất thực tế |  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_ |

II. Thông tin thẩm định chi tiết:

1. Cơ sở sản xuất nơi tiến hành thẩm định:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| STT | Tên nhà sản xuất | Quốc gia |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

1. Loại thẩm định:

Thẩm định hồi cứu

Thẩm định trước

Thẩm định đồng thời

Khác; đề nghị nêu rõ: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Số lượng lô được thẩm định: \_\_\_\_\_\_\_\_
2. Thông tin chi tiết của từng lô:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Số lô | Ngày sản xuất | Cỡ lô | Loại lô (pilot / lô thực tế) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **PHỤ LỤC C** | **HƯỚNG DẪN THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH SẢN XUẤT DỰA TRÊN CÁC TIẾP CẬN CHẤT LƯỢNG THEO THIẾT KẾ (QUALITY BY DESIGN)** |

**MỤC LỤC**

1. MỤC ĐÍCH 288

2. PHẠM VI 288

3. THÔNG TIN CHUNG 288

4. KHUYẾN CÁO 289

4.1 Bước 1 - Thiết kế quy trình (Process Design) 289

4.2 Bước 2 - Thẩm định quy trình (Process Qualification) 294

4.3 Bước 3 – Thẩm tra liên tục quy trình (Continued Process Verification) 295

5. QUY ĐỊNH NỘP TÀI LIỆU THEO YÊU CẦU CỦA HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG CỦA ASEAN (ACTD) 295

6. THUẬT NGỮ 296

# MỤC ĐÍCH

Nhằm hướng dẫn nộp các thông tin và dữ liệu thẩm định quy trình dựa trên cách tiếp cận Chất lượng theo Thiết kế (Quality by Design hay QbD).

Hướng dẫn này nên được đọc cùng với các tài liệu sau:

* Process Validation: General Principles and Practices (US-FDA, Jan 2011)
* Pharmaceutical Development Q8(R2) (ICH, August 2009)
* ICH Quality Risk Management Q9 (ICH, Nov 2005)
* ICH Pharmaceutical Quality System Q10 (ICH, June 2008)
* ICH Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological /Biological Entities) Q11 (ICH, May 2012)
* ICH Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4) (ICH, Nov 2010)
* ICH Quality Implementation Working Group Points To Consider (R2) (ICH, Dec 2011)

# PHẠM VI

Hướng dẫn này được áp dụng cho cả thuốc có nguồn gốc hoá học hoặc sinh học cũng như nguyên liệu làm thuốc.

# THÔNG TIN CHUNG

FDA đã ban hành tài liệu “Guideline on General Principles of Process Validation - Hướng dẫn về các nguyên tắc chung trong thẩm định quy trình vào năm 1987”, trong đó nhấn mạnh rằng việc thẩm định quy trình được hoàn thành với 3 lô sản xuất thực tế. Một phương pháp khác có thể được áp dụng đó là thẩm tra quy trình liên tục, hay còn gọi là phương pháp dựa trên vòng đời sản phẩm vốn là một nội dung trọng tâm của khái niệm Chất lượng theo Thiết kế (Quality by Design - QbD).

Tháng 8 năm 2009, ICH đã đưa ra hướng dẫn Q8R (2) (Bước 4) để hướng dẫn ngành công nghiệp dược phẩm thực hiện Chất lượng theo Thiết kế (QbD) trong mục 3.2.P.2 (Phát triển Dược học) cho các sản phẩm thuốc như đã nêu trong phạm vi của Module 3 trong Tài liệu Kỹ thuật Chung (Hướng dẫn ICH M4). Chất lượng theo thiết kế, hay QbD (theo ICH Q8 (R2)) được định nghĩa là "một cách tiếp cận có hệ thống trong phát triển dược phẩm được bắt đầu với các mục tiêu xác định trước và nhấn mạnh vào những hiểu biết về sản phẩm, quy trình và kiểm soát quy trình, dựa trên cơ sở khoa học và quản lý rủi ro về chất lượng”. Đây là một cách tiếp cận có hệ thống đối với quá trình phát triển dược phẩm và bao gồm việc sử dụng các kiến thức đã thu được, các kết quả của các nghiên cứu sử dụng phương pháp Thiết kế thí nghiệm, quản lý rủi ro (ICH Q9), quản lý kiến thức (ICH Q10) trong suốt vòng đời của sản phẩm.

Sau đó, tài liệu "Questions and Answers" (Hỏi và đáp) lần thứ tư nhằm tạo thuận lợi cho việc thực hiện Hướng dẫn Q8 (R2), Hướng dẫn Q9 và Q10 đã được ban hành vào tháng 11 năm 2010 (Q8 / Q9 / Q10 Q&As (R4)). Nhóm thực thi về chất lượng ICH (ICH Quality IWG) cũng đã đưa ra tài liệu "Points to Consider" (Những điểm cần xem xét) bao gồm các chủ đề liên quan đến việc thực hiện Q8 (R2), Q9 và Q10 để bổ sung cho tài liệu "Questions and Answers" đã lưu hành tại thời điểm đó vào tháng 12 năm 2011. Cùng với sự phát triển của QbD, việc thẩm định quy trình và các lĩnh vực có liên quan cũng phát triển theo. Cuối cùng, FDA đã công bố tài liệu "Process Validation: General Principles and Practices" (Thẩm định quy trình: Nguyên tắc chung và thực hành) vào tháng 1 năm 2011. Tài liệu này đã đề cập đến QbD, Công nghệ phân tích Quy trình (PAT), quản lý rủi ro và khái niệm thẩm định quy trình với cách tiếp cận theo vòng đời sản phẩm. Khái niệm này nhấn mạnh về một cách tiếp cận toàn diện hơn đối với thẩm định quy trình.

Trong hướng dẫn mới của FDA, thẩm định quy trình được định nghĩa là "sự thu thập và đánh giá dữ liệu từ giai đoạn nghiên cứu tới khi sản xuất sản phẩm thương mại, từ đó thiết lập bằng chứng khoa học rằng quy trình đủ khả năng để liên tục đảm bảo chất lượng của sản phẩm sản xuất ra". Thẩm định quy trình bao gồm một loạt các hoạt động xảy ra liên tục trong quy trình cũng như xuyên suốt vòng đời của sản phẩm. Hướng dẫn này mô tả hoạt động thẩm định quy trình qua 3 bước:

* Bước 1 - Thiết kế quy trình *-* *Process Design (PD):* Quy trình ở quy mô sản xuất thực tế sẽ được sẽ được thiết lập ở bước này dựa trên các kiến thức thu được từ quá trình phát triển sản phẩm và nâng cấp quy mô.
* Bước 2: Thẩm định quy trình - *Process Qualification (PQ):* Ở giai đoạn này, quy trình theo thiết kế sẽ được kiểm tra về khả năng sản xuất được chế phẩm thương mại với độ lặp lại cao.
* Bước 3: Thẩm tra liên tục quy trình - *Continued Process Verification (CPV): Thẩm tra liên tục quy trình* để bảo đảm rằng quy trình sản xuất nằm trong tầm kiểm soát*.*

# KHUYẾN CÁO

Các mục dưới đây sẽ mô tả các hoạt động cụ thể của mỗi bước trong vòng đời sản phẩm:

## **4.1 Bước 1 - Thiết kế quy trình (Process Design)**

Mục đích của bước này là cung cấp các hiểu biết cơ bản về sản phẩm và quy trình sản xuất. Các hoạt động phát triển dược phẩm đóng vai trò rất quan trọng trong bước thiết kế quy trình. Các hoạt động này bao gồm việc xác định các yếu tố ảnh hưởng đến việc thiết kế quy trình, chẳng hạn như dạng bào chế dự kiến, đặc tính chất lượng và quy trình sản xuất tổng quát. Ở bước đầu tiên này, cần xem xét tới chức năng và giới hạn / hạn chế của thiết bị cũng như sự thay đổi / khác biệt ở quy mô sản xuất thực tế, chẳng hạn như việc sử dụng các lô khác nhau của các thành phần công thức, sự khác biệt về người vận hành, các thông số về môi trường và hệ thống đo lường. Việc sử dụng các thiết kế thí nghiệm dựa trên các phép phân tích thống kê chẳng hạn như Thiết kế Thí nghiệm (Design of Experiment - DoE) rất hữu dụng cho việc xác định các mối tương quan, bao gồm cả các tương tác đa biến, giữa các biến đầu ra và biến đầu vào. Các công cụ phân tích rủi ro có thể được sử dụng để sàng lọc sơ bộ các biến tiềm năng được sử dụng cho thiết kế thí nghiệm (DoE), nhằm làm giảm tối đa số lượng thí nghiệm trong khi thu được tối đa thông tin. Kết quả thu được có thể được sử dụng làm minh chứng cho việc thiết lập các khoảng cho phép của nguyên liệu đầu vào, thông số kỹ thuật của thiết bị, các đặc tính của bán thành phẩm cũng như thiết lập không gian thiết kế.

### 4.1.1 Thiết kế và phát triển quy trình

Các điểm dưới đây là những điểm quan trọng cần được xem xét khi tiến hành thiết kế và phát triển một quy trình:

* Mục tiêu chất lượng của sản phẩm - Quality Target Product Profile **(**QTPP) - Các mục tiêu này nên được xác định sớm ở giai đoạn đầu của việc phát triển sản phẩm và quy trình. Các yếu tố của mục tiêu chất lượng sản phẩm bao gồm mục tiêu sử dụng thuốc trên lâm sàng, dạng bào chế, đường dùng, mức liều, hệ thống bao bì đóng gói, dược động học...
* Chỉ tiêu chất lượng trọng yếu - Critical Quality Attribute (CQA) - là các đặc tính vật lý, hoá học, sinh học hoặc vi sinh cần phải nằm dưới một giới hạn, trong một khoảng hoặc một phạm vi phân bố nhất định nhằm đạt được chất lượng sản phẩm như mong muốn. CQA được xây dựng từ QTPP và các CQA được lựa chọn dựa trên với những lý giải mang tính khoa học. Những lý giải này thường liên quan đến dược chất, tá dược, các sản phẩm trung gian và thành phẩm (theo ICH). CQA phụ thuộc vào dạng thuốc và chính dạng thuốc sẽ quyết định các yêu cầu về chất lượng tương ứng, chẳng hạn như đặc tính khí động học đối với thuốc xông hít hoặc khả năng bám dính đối với các miếng dán ngoài da... Một ví dụ khác: CQA của viên nén giải phóng ngay gồm có hình thức, các đặc tính vật lý, độ hoà tan, định lượng, độ đồng đều hàm lượng, tạp chất, giới hạn vi sinh vật...
* Xây dựng công thức và phát triển quy trình – Phần lớn các công việc được thực hiện để hiểu về quy trình được tiến hành trong giai đoạn xây dựng công thức và phát triển sản phẩm. Các công việc này bao gồm có việc nghiên cứu ở quy mô phòng thí nghiệm, quy mô pilot và quy mô sản xuất thực tế. Các nguyên liệu phù hợp cũng như hàm lượng của chúng được xác định. Mỗi một công đoạn của quá trình sản xuất được xác định và cần phải thống nhất với khả năng sản xuất thực tế của cơ sở tiến hành sản xuất thực tế trong tương lai. Các công cụ đánh giá nguy cơ được mô tả trong ICH Q9 có thể được dùng để xác định các tác động có thể ảnh hưởng tới đặc tính của nguyên liệu hoặc thông số quy trình lên các CQA. Có thể xếp hạng các thông số này theo mức độ nguy cơ dựa trên các kiến thức đã biết hoặc kết các quả thí nghiệm sơ bộ.

Dưới đây là một trong số những yếu tố chính cần lưu ý:

1. Dược chất (API):

Nhiều đặc tính của dược chất có thể ảnh hưởng đến quá trình sản xuất và CQA của sản phẩm thuốc. Ví dụ, kích thước hạt, hình dạng, tính đa hình, độ tan, độ trơn chảy, khả năng chịu nén, khả năng tương hợp với các loại tá dược... Các rủi ro tiềm ẩn xuất phát từ các đặc tính của dược chất ảnh hưởng lên CQA của sản phẩm thuốc cần được đánh giá dựa trên các kiến thức sẵn có hoặc dựa trên các cơ sở khoa học. Kết quả phân tích rủi ro của tất cả các đặc tính của tá dược nên được bàn luận một cách cụ thể, trong đó, các yếu tố rủi ro cao nên được tiếp tục nghiên cứu sâu hơn. Khi các ảnh hưởng đã được xác định, cần phải có chiến lược phù hợp để kiểm soát các đặc tính của dược chất nhằm đảm bảo đạt được CQA. Ví dụ về cách các đặc tính của API ảnh hưởng đến CQAs cho cả thuốc hóa học và sinh học có thể được tìm thấy trong ICH Q11.

1. Xây dựng công thức:

Các tá dược được lựa chọn dựa trên mức chất lượng / mức độ ảnh hưởng đến CQA hoặc khả năng sản xuất. Các chức năng của tá dược cũng như tính tương hợp của dược chất và tá dược cần phải được xác định và chỉ rõ. Khi sử dụng phương thức QbD, ảnh hưởng của các thành phần trong công thức lên CQA cần phải được bàn luận và trình bày một cách chi tiết. Các ảnh hưởng này có thể được nghiên cứu dựa trên cơ sở khoa học hoặc dựa trên kinh nghiệm. Việc hiểu rõ các ảnh hưởng này có thể giúp giải thích được việc lựa chọn loại và tiêu chuẩn của các tá dược. Chẳng hạn, các tá dược mà cấu trúc và tính chất hoá học có thể làm phân huỷ dược chất cần phải tránh được sử dụng. Trong trường hợp việc sử dụng tá dược đó là không thể tránh khỏi, cần phải tìm ra các biện pháp để làm giảm sự phân huỷ của dược chất (chẳng hạn như giảm lượng tá dược sử dụng hoặc giảm khả năng tiếp xúc giữa dược chất tá dược).

Ở giai đoạn đầu của quá trình phát triển dược học, quy trình sản xuất chi tiết chưa được thiết lập. Nhà sản xuất có thể đề xuất một quy trình phù hợp dựa trên các kiến thức sẵn có về các sản phẩm tương tự, các công thức tương tự và/hoặc các nghiên cứu tiền công thức. Đánh giá phân loại rủi ro ban đầu được thực hiện nhằm phân loại rủi ro dựa trên khả năng thay đổi để thích ứng của các công đoạn sản xuất với những sự thay đổi nhỏ (nếu có) của công thức bào chế. Việc đánh giá rủi ro được thực hiện dựa trên các giả định và hoàn cảnh (assumptions and context). Nhà sản xuất cần cung cấp lý giải cho kết quả đánh giá rủi ro ban đầu và chỉ rõ những nguyên nhân nào sẽ được nghiên cứu thực sự trong quá trình phát triển sản phẩm. Sau khi hoàn thành các nghiên cứu thực nghiệm để xây dựng công thức, thường là ở quy mô phòng thí nghiệm, có thể từ đó xem xét lại quá trình đánh giá rủi ro ban đầu. Từ các kết quả đó, tiến hành đề xuất công thức sản phẩm và phát triển công thức đó cũng như phát triển quy trình.

1. Phát triển quy trình:

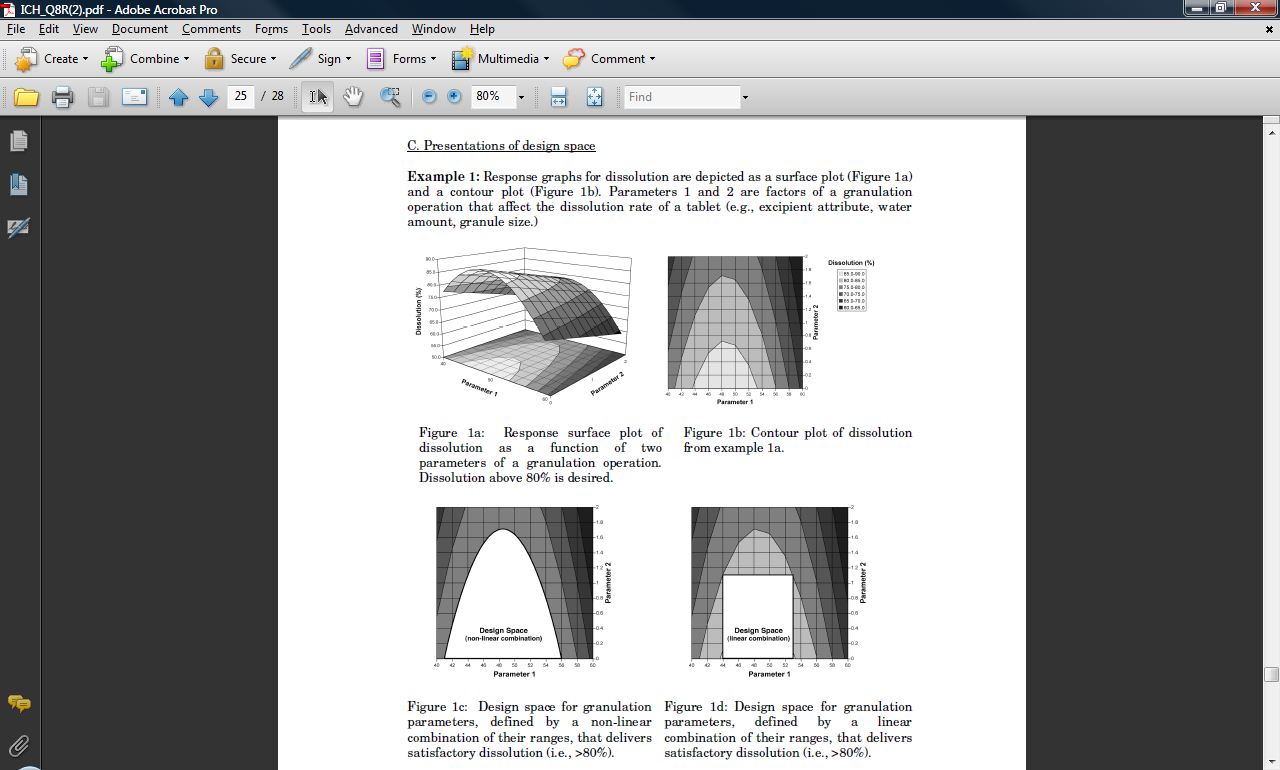
Các thông số quy trình trọng yếu ảnh hưởng đến CQA và các thông số hoặc biến này cần phải được nghiên cứu dựa trên đánh giá rủi ro hoặc các thí nghiệm được xây dựng dựa trên các phương pháp thống kê. Các phương pháp đánh giá rủi ro được mô tả trong ICH Q9. Đánh giá rủi ro ban đầu có thể được tiến hành để nghiên cứu ảnh hưởng của các công đoạn sản xuất lên CQA. Số lượng các thông số nguy cơ có ảnh hưởng lớn có thể rất lớn, nhưng có thể được sàng lọc lại bằng thí nghiệm. Phương pháp quy ước sử dụng trong nghiên cứu ảnh hưởng của từng yếu tố riêng lẻ không nên sử dụng trong QbD. Thay vào đó, phương pháp Thiết kế thí nghiệm (DoE) nên được tiến hành để sàng lọc các yếu tố trọng yếu của quy trình trong khi có thể làm giảm được số thí nghiệm. Một khi các thông số trọng yếu đã được xác định, phương pháp thiết kế thí nghiệm ở mức độ chi tiết và cụ thể hơn có thể được tiến hành để xác định rõ hơn đặc điểm của quy trình, từ đó xây dựng chiến lược để kiểm soát quy trình.

Các quy mô sản xuất khác nhau được nâng cấp và hướng dần đến quy mô sản xuất thực tế có thể được đề xuất dựa trên các kiến thức đã biết hoặc các kết quả thí nghiệm thực tế. Sau đó, ảnh hưởng của việc nâng cấp quy mô của từng công đoạn sản xuất nên được nghiên cứu và bàn luận. Hệ số nâng quy mô có thể được sử dụng cho một số loại thiết bị nếu khả năng áp dụng hệ số này được lý giải một cách hợp lý. Sau khi đã thu được đủ các hiểu biết về sản phẩm và quy trình từ kết quả của việc nghiên cứu ở quy mô phòng thí nghiệm và quy mô pilot, cần phải áp dụng được các hiểu biết này vào điều kiện thực tế ở cơ sở sản xuất. Việc sản xuất ở quy mô phòng thí nghiệm có thể khác biệt đáng kể so với việc sản xuất ở quy mô sản xuất thực tế. Trên thực tế, một số yếu tố ảnh hưởng đến quy trình chỉ có thể được nghiên cứu khi đưa ra quy mô sản xuất thực tế. Khả năng nâng cấp thành công lên quy mô sản xuất là một phần rất quan trọng của việc thẩm định và theo dõi quy trình sản xuất trong tương lai. Các nhà sản xuất có thể tiến hành nâng cấp quy mô từng phần để dự đoán khả năng nâng cấp quy mô của toàn bộ quy trình. Sau đó, kết quả thẩm định của các lô đạt yêu cầu sẽ là cơ sở để khẳng định sự thành công của việc sử dụng QbD trong phát triển sản phẩm và nâng cấp quy mô.

1. Không gian thiết kế:

Trong ICH Q8(R2), không gian thiết kế được định nghĩa là "sự kết hợp và tương tác đa chiều của các biến đầu vào (ví dụ: đặc tính của nguyên liệu) và thông số quy trình đã được chứng minh là giúp đảm bảo chất lượng". Nếu quy trình sản xuất được thực hiện trong phạm vi của không gian này thì những sự khác biệt xảy ra trong quy trình không được coi là thay đổi cần được chấp thuận bởi cơ quan quản lý. Không gian thiết kế được mô tả bằng các khoảng biến thiên của các đặc tính của nguyên liệu, khoảng biến thiên của thông số quy trình hoặc được mô tả bằng các mối liên hệ toán học phức tạp hơn. Không gian thiết kế thường được xác định bằng các thiết kế dựa trên toán thống kê chẳng hạn như Thiết kế thí nghiệm (DoE). Việc xác định này cho phép thu được lượng tối đa thông tin với số thí nghiệm tối thiểu. Không gian thiết kế chỉ bao gồm các Thông số quy trình trọng yếu (Critical process parameters - CPP) hoặc các đặc tính quan trọng của nguyên liệu có ảnh hưởng trực tiếp tới CQA của sản phẩm. Không gian thiết kế có thể được thiết lập cho từng công đoạn sản xuất riêng lẻ hoặc nhóm của một vài công đoạn của toàn bộ quy trình.

Khi Thiết kế thí nghiệm (DoE) được tiến hành để thiết lập CPP và/hoặc không gian thiết kế, nhà sản xuất cần phải giải thích một cách hợp lý lý do lựa chọn các biến cũng như khoảng của chúng, giải thích cách lựa chọn loại thiết kế thí nghiệm dựa trên độ mạnh của thiết kế đó, liệu các yếu tố trong thiết kế có phụ thuộc vào quy mô thí nghiệm hay không, mức độ phù hợp của phương pháp phân tích được sử dụng, kết quả phân tích dựa trên phân tích thống kê của Thiết kế thí nghiệm (DoE) cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê của từng yếu tố riêng lẻ cũng như tương tác giữa các yếu tố và khả năng dự đoán khi đã xét tới quy mô sản xuất và sự khác biệt về thiết bị. Dưới đây là ví dụ về không gian thiết kế (tuyến tính và không tuyến tính) của 2 CPP trong giai đoạn tạo hạt ảnh hưởng tới độ hoà tan (trích từ ICH Q8(R2))

**

Hình 1b: Đường đồng mức của độ hoà tan từ ví dụ 1a.

Hình 1a: Mặt đáp của tốc độ hoà tan là một hàm số của hai thông số trong quá trình tạo hạt. Tốc độ hoà tan mong muốn là trên 80%.

Hình 1d: Không gian thiết kế của các thông số trong quá trình tạo hạt (được xác định bởi tổ hợp tuyến tính của các khoảng biến thiên của các thông số) cho kết quả độ hoà tan mong muốn   
(> 80%).

Hình 1c: Không gian thiết kế của các thông số trong quá trình tạo hạt (được xác định bởi tổ hợp không tuyến tính giữa các khoảng biến thiên của các thông số) cho kết quả tốc độ hoà tan mong muốn (> 80%).

Ví dụ 1: Sơ đồ thể hiện mặt đáp (Hình 1a) và đường đồng mức (Hình 1b) của tốc độ hoà tan. Thông số 1 và 2 là các yếu tố của quá trình tạo hạt có ảnh hưởng tới tốc độ hoà tan của viên nén (chẳng hạn như đặc tính tá dược, lượng nước, kích thước hạt cốm).

Việc xác định mức độ phù hợp của không gian thiết kế được xây dựng ở quy mô nhỏ hoặc pilot đối với việc sản xuất ở quy mô thực tế là rất quan trọng. Các rủi ro tiềm năng khi tiến hành nâng cấp quy mô cần phải được bàn luận. Không gian thiết kế cần phải được thẩm tra lại và vận hành ở quy mô sản xuất thực tế, mặc dù việc xây dựng không gian thiết kế ở quy mô sản xuất thực tế là không bắt buộc. Không nên nhầm lẫn và đánh đồng giữa việc thẩm tra lại một không gian thiết kế và thẩm định quy trình. Tuy vậy, việc thẩm tra không gian thiết kế có thể bao gồm việc theo dõi và kiểm tra các CQA bị ảnh hưởng khi nâng cấp quy mô sản xuất. Các yếu tố có thể dẫn đến sự cần thiết phải thẩm tra lại không gian thiết kế có thể là việc thay đổi thiết bị, thay đổi cơ sở sản xuất...

Việc tiến hành sản xuất các lô thẩm định (qualification batches) với các điều kiện nằm ngoài giới hạn của không gian thiết kế trong khi tiến hành thẩm định ở quy mô sản xuất là không cần thiết. Không gian thiết kế cần phải được nghiên cứu một cách kỹ càng ngay từ trước đó trong giai đoạn đầu của việc nghiên cứu phát triển. Việc nghiên cứu các giới hạn có thể làm chất lượng sản phẩm không đạt yêu cầu được khuyến khích mặc dù đó không phải là nội dung trọng tâm khi thiết lập không gian thiết kế.

Tổ hợp của các Khoảng chấp nhận đã được chứng minh (Proven acceptable ranges - PARs) từ cách thiết kế thí nghiệm đơn biến không thể được sử dụng để xây dựng không gian thiết kế vì các thí nghiệm kiểu này không xét tới tương tác giữa các thông số trong quy trình và/hoặc các đặc tính của nguyên liệu.

Việc mô hình hoá bằng các mối liên hệ toán học là không cần thiết khi xây dựng Không gian thiết kế. Tuy vậy, nếu sử dụng mô hình hoá, mô hình được lựa chọn cần phải được thẩm định, cập nhật và duy trì. Một trong số các biện pháp để thẩm định mô hình chính là phương pháp thẩm định chéo nội sử dụng cùng một bộ số liệu. Tính chính xác và mức độ dao động / thay đổi do bản chất các công đoạn trong quy trình và các phương pháp phân tích cần phải được giải thích. Mô hình không được phụ thuộc vào quy mô cũng như thiết bị. Không gian thiết kế cần được cập nhật trong suốt vòng đời của sản phẩm với các kiến thức mới thu được. Việc vận hành trong phạm vi của không gian thiết kế được coi là một phần của chiến lược kiểm soát và không bị coi là thay đổi cần có sự chấp thuận của cơ quan quản lý.

### 4.1.2 Xây dựng chiến lược Kiểm soát quy trình

Mục đích của việc Kiểm soát quy trình là kiểm soát sự biến thiên của quy trình, có thể được thực hiện bằng các giảm thiểu sự thay đổi của các yếu tố đầu vào và/hoặc điều chỉnh mức độ biến thiên của các yếu tố đầu vào trong quá trình sản xuất. Việc xác định các biến thông số quy trình và các biến công thức chính là bước chìa khoá đối với phương pháp thẩm định trong suốt vòng đời sản phẩm và bao gồm việc xác định những sự thay đổi trong từng công đoạn sản xuất. Ví dụ của các biến đầu vào là nguyên liệu, thiết bị, quy trình, hệ thống đo lường, nhân viên, môi trường... Chiến lược kiểm soát các biến này cần phải được giải thích dựa trên hiểu biết về sản phẩm và quy trình sản xuất.

Một quy trình có độ vững chắc là một quy trình có khả năng sản xuất ra được sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng mặc dù có thể có sự thay đổi đáng kể của các yếu tố đầu vào quy trình. Nhà sản xuất cần phải nghiên cứu các biến này và thẩm tra lại chiến lược kiểm soát quy trình khi sản xuất ở quy mô thực tế. Việc kiểm tra lại bước thiết kế quy trình và chiến lược kiểm soát quy trình là cần thiết nếu quy trình không có độ vững chắc. Chiến lược kiểm soát cần phải được xây dựng trong hồ sơ tổng thể về sản xuất và kiểm soát quy trình.

Các chiến lược kiểm soát tiên tiến hơn có thể được sử dụng, chẳng hạn như việc sử dụng Công nghệ phân tích quy trình (Process analytical technology - PAT), cho phép tiến hành phân tích theo thời gian thực và kiểm soát chất lượng đầu ra. Việc sử dụng PAT được khuyến khích nhưng cách thẩm định quy trình (process qualification) sẽ khác với các cách thiết kế quy trình khác. PAT được coi như một công cụ đắc lực của QbD vì nó giúp tăng cường hiểu biết về quy trình. Việc sử dụng PAT cho phép nhà sản xuất thực hiện việc xuất xưởng theo thời gian thực (Real Time Release) mà không cần phải kiểm nghiệm thành phẩm sau quá trình sản xuất (End Product Testing). Tuy vậy, việc kiểm nghiệm sản phẩm theo thời gian thực (Real time release testing - RTRT) không thay thế được việc kiểm tra và kiểm soát chất lượng khi xuất xưởng theo quy định của GMP. Nếu việc kiểm nghiệm theo thời gian thực (RTRT) trong quá trình sản xuất được đưa vào tiêu chuẩn thành phẩm thì các kết quả kiểm nghiệm của RTRT phải được sử dụng làm căn cứ để ra quyết định xuất xưởng và khi sản phẩm không đạt theo các tiêu chuẩn được đề ra bởi kiểm nghiệm theo thời gian thực thì không được dựa trên kết quả kiểm nghiệm thành phẩm sau quá trình sản xuất để làm cơ sở xuất xưởng. Khả năng xuất xưởng của các lô đó phụ thuộc vào kết quả thanh tra tiến hành trên các lô đó. Bên cạnh đó, nghiên cứu độ ổn định vẫn cần phải được tiến hành khi áp dụng phương pháp kiểm nghiệm theo thời gian thực.

## **4.2 Bước 2 - Thẩm định quy trình (Process Qualification)**

Mục tiêu của Thẩm định quy trình (process qualification) là để xác định xem liệu việc thiết kế quy trình có đảm bảo được khả năng sản xuất sản phẩm đạt chất lượng ở quy mô sản xuất thương mại một cách lặp lại hay không. Kiểm tra quá trình bao gồm 2 phần: (1) thiết kế cơ sở vật chất cùng với năng lực của trang thiết bị và hệ thống phụ trợ và (2) Thẩm định hiệu năng của quy trình (Process Performance Qualification - PPQ).

Việc thẩm định hệ thống phụ trợ và thiết bị nhằm đảm bảo rằng hệ thống và thiết bị hoạt động được một cách bình thường và phù hợp với mục đích sử dụng. Việc kiểm tra được thực hiện bằng cách thay đổi khối lượng sản xuất theo thiết kế, can thiệp trong quá trình, dừng và tái khởi động quá trình sản xuất. Đây là một yêu cầu trước khi bắt đầu Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ).

Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ) được dùng để kiểm định lại thiết kế quy trình được xây dựng cho việc sản xuất ở quy mô sản xuất thực tế và cần phải được thực hiện thành công trước khi sản phẩm được đưa ra lưu hành trên thị trường. Thông thường, việc nghiên cứu toàn bộ các công đoạn trong quy trình là không cần thiết nếu như các dữ liệu của bước thiết kế quy trình đã đủ để chứng minh được hiệu quả. Tuy vậy, tốt nhất là quá trình kiểm tra vẫn nên được tiến hành một cách kỹ lưỡng bằng thí nghiệm bổ sung và với số lượng mẫu kiểm tra lớn. Cần tiếp tục kiểm tra cho tới giai đoạn thẩm tra lại quy trình nếu được. Việc xem xét thời gian lấy mẫu tăng cường và thời gian theo dõi nên được dựa trên các lý giải khoa học chẳng hạn như các hiểu biết trước đó về sản phẩm, sản lượng, mức độ phức tạp của quy trình... Việc áp dụng PAT khi tiến hành Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ) sẽ tập trung vào hệ thống đo lường và vòng lặp kiểm soát của các đặc tính được đo lường. Tuy vậy, các phương pháp lấy mẫu mới hoặc các phép thử mới không nên được thử nghiệm ở giai đoạn này mà nên được nghiên cứu từ trước đó ở giai đoạn xây dựng quy trình. Trong quá trình này không nên để bất kỳ một chỉ tiêu nào không được tiến hành kiểm tra, đồng thời không tiến hành kiểm tra thêm bất kỳ chỉ tiêu mới nào.

Trước khi tiến hành thẩm định, cần xây dựng Đề cương thẩm định gốc (Validation Master Plan -VMP), trong đó đề cập tới triết lý và nguyên tắc, cách tiếp cận của cơ sở sản xuất khi tiến hành thẩm định/kiểm tra. Trong đề cương thẩm định tổng thể (VMP), đề cương thẩm định của giai đoạn Thẩm định quy trình sản xuất cần phải bao gồm các lưu ý về kỹ thuật để minh chứng cho mức độ hiểu biết về quy trình, cách tiếp cận và chiến lược thẩm định cũng như hiểu biết về yêu cầu đối với hồ sơ tài liệu và các tài liệu tham khảo. Đề cương Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ) dưới dạng văn bản cần phải được xây dựng chi tiết và được duyệt bởi bộ phận phù hợp, có đủ thẩm quyền trước khi được thực thi. Đề cương bao gồm chi tiết về các điều kiện sản xuất, kiểm soát trong quá trình, kế hoạch lấy mẫu, thử nghiệm và các kết quả dự kiến đạt được. Số lượng lô được lựa chọn và kế hoạch lấy mẫu khi tiến hành Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ) cần phải dựa trên các bằng chứng khoa học và chứng minh bằng các phương pháp thống kê.

Các lô được sử dụng trong Thẩm định hiệu năng quy trình (PPQ), còn được gọi là lô thích hợp, là lô được sản xuất trong điều kiện sản xuất thông thường với nhân lực đúng theo dự kiến. Báo cáo Kiểm tra hiệu năng quy trình (PPQ) cần phải tổng hợp lại các dữ liệu và các phân tích, bàn luận về bất kỳ sự thay đổi hay sai lệch quan sát được cùng với bất kỳ hành động sửa chữa, thay đổi nào cũng như kết luận cuối cùng rằng liệu quy trình có nằm trong tầm kiểm soát hay không. Nếu sau quá trình kiểm tra mà kết quả kiểm tra không đạt, cơ sở sản xuất có thể tiến hành kiểm tra lại bước thiết kế quy trình để có thể hiểu rõ hơn về quy trình và độ tin cậy trước khi tiến hành lại Kiểm tra hiệu năng quy trình (PPQ). Phần bàn luận ở bước 3 của việc Thẩm tra liên tục quy trình (Continued Process Verification) cũng phải được đưa vào báo cáo Kiểm định hiệu năng quy trình (PPQ).

## **4.3 Bước 3 – Thẩm tra liên tục quy trình (Continued Process Verification)**

Mục đích của bước này nhằm đảm bảo liên tục rằng quy trình nằm trong tầm kiểm soát khi tiến hành sản xuất ở quy mô thực tế. Cần thiết lập Hệ thống chất lượng (Quality System) để theo dõi dữ liệu quy trình, để phát hiện bất kỳ sự thay đổi không mong muốn nào trong quy trình cũng như các hành động cần thiết phải được thực hiện. Các dữ liệu thu được bao gồm các xu hướng thay đổi của quy trình và chất lượng của nguyên liệu đầu vào, nguyên liệu trong quá trình sản xuất và thành phẩm. Việc sử dụng các phần mềm thống kê hiện đại cho phép đánh giá dữ liệu ngay lập tức (chẳng hạn như biểu đồ kiểm soát và các chỉ số hiệu năng quy trình) được khuyến khích. Các dữ liệu này nên được phân tích thống kê để thấy được xu hướng và nên được kiểm tra định kì để xác nhận rằng hệ thống vẫn hợp lệ. Việc lấy mẫu tăng cường cũng như tăng cường kiểm tra thông số quy trình và đặc tính của nguyên liệu được khuyến khích cho tới khi thu được đủ dữ liệu để đưa ra ước tính cho mức độ biến thiên. Các hoạt động nêu trên là cơ sở để thiết lập mức độ và tần suất lấy mẫu cũng như mức độ / tần suất theo dõi thường xuyên của quy trình. Sự biến thiên của quy trình cũng cần được kiểm tra lại định kì. Các dữ liệu của quá trình sản xuất cần được đánh giá lại ít nhất một năm một lần. Mức độ và tần suất đánh giá nên được quyết định dựa trên việc đánh giá các rủi ro về sản phẩm / quy trình, trong đó các thông số trọng yếu có thể ảnh hưởng tới các chỉ tiêu quan trọng của chế phẩm nên được theo dõi thường xuyên hơn. Khi các dữ liệu về sản phẩm và quy trình đã thu được một cách đầy đủ và đáng tin cậy, việc kiểm tra định kì có thể được điều chỉnh tương ứng.

(ICH-PtC) Các CQA và CPP có thể thay đổi và phát triển theo vòng đời của sản phẩm, khi mà quy trình và đặc tính sản phẩm được hiểu biết một cách cụ thể và đầy đủ hơn (ví dụ: sự thay đổi trong quá trình sản xuất, sự thay đổi về nguyên liệu ban đầu...). Khi đó, chiến lược kiểm soát để đảm bảo rằng các CQA đều được đáp ứng sẽ thay đổi trong suốt vòng đời sản phẩm. Các công ty cần phải đăng ký thay đổi nếu chiến lược kiểm soát nằm ngoài không gian thiết kế đã được chấp thuận bởi cơ quan quản lý.

# QUY ĐỊNH NỘP TÀI LIỆU THEO YÊU CẦU CỦA HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG CỦA ASEAN (ACTD)

Thông tin thu được từ các nghiên cứu phát triển dược học có thể được đưa vào hồ sơ ACTD theo nhiều cách khác nhau. Một số khuyến nghị về cách sắp xếp các thông tin này khi nộp các tài liệu đăng ký được trình bày ở dưới đây. Cơ sở đăng ký cần chỉ rõ vị trí của các thông tin đó trong tài liệu để việc tra cứu được thuận tiện.

Đối với thành phẩm thuốc, đa phần các thông tin về phát triển thành phẩm và quy trình có thể được đưa vào phần tương ứng của mục P2 của Phần II. Chẳng hạn, các thông tin về tác động của các đặc tính của API lên CQA có thể được đưa vào P2.2.1 của Phần II. Phát triển công thức và quy trình lần lượt được đưa vào P2.3 và P2.4 Phần II, trong đó bao gồm cả các thông tin về quản lý rủi ro chất lượng, thiết kế thí nghiệm và các cơ sở để thiết lập không gian thiết kế trong quá trình phát triển. Tuy vậy, không gian thiết kế được đề xuất cho quy mô sản xuất thực tế có thể được đưa vào mục P3.2 và P3.3 như là một yếu tố của quá trình sản xuất và kiểm soát quá trình. Các thông tin về thẩm định quy trình (process qualification - bước 2) ở quy mô sản xuất nên được đưa vào phần II mục P3.4. Các chiến lược kiểm soát tổng thể chất lượng thuốc thành phẩm bao gồm cả việc kiểm soát liên tục có thể được đưa vào phần II mục P5.6 nhưng thông tin chi tiết về kiểm soát nguyên liệu đầu vào (tức Phần II mục P4) và kiểm soát trong quá trình (tức Phần 2 mục P3.3) nên được đưa vào các mục tương ứng của hồ sơ ACTD.

Mặc dù các phần bàn luận nêu trên tập trung chủ yếu vào việc phát triển dược học của thuốc thành phẩm (phần II mục P2), việc thẩm định quy trình sử dụng phương pháp chất lượng theo thiết kế (QbD) cũng có thể được áp dụng cho dược chất. Đối với dược chất, quy trình tổng hợp ở quy mô nhỏ bao gồm cả việc lựa chọn nguyên liệu ban đầu, tác nhân phản ứng, thiết bị, cách thí nghiệm theo DoE cũng như cơ sở để xây dựng không gian thiết kế có thể được đưa vào phần II mục S2.6. Việc thẩm tra lại bước thẩm định quy trình ở quy mô sản xuất thực tế có thể được đưa vào phần II mục S2.5. Không gian thiết kế được đề xuất cho quy mô sản xuất thực tế nên được mô tả ở Phần II mục S2.2 và S2.4. Chiến lược kiểm soát tổng thể đối với nguyên liệu, bao gồm cả phần Thẩm tra quy trình liên tục, có thể được đưa vào phần II S4.5 nhưng thông tin chi tiết về việc kiểm soát nguyên liệu đầu vào (tức phần II mục S2.3) và kiểm soát quy trình (tức phần II mục S2.4) nên được đưa vào các mục tương ứng trong hồ sơ ACTD.

# THUẬT NGỮ

**Thông số quy trình trọng yếu - Critical Process Parameter (CPP):**

Thông số quy trình mà sự biến động của thông số đó có ảnh hưởng đến Đặc tính chất lượng trọng yếu và do đó cần được theo dõi và kiểm soát để đảm bảo quy trình cho phép sản xuất ra được chất lượng mong muốn.

**Đặc tính chất lượng trọng yếu - Critical Quality Attribute (CQA):**

Đặc tính, có thể là vật lý, hoá học, sinh học, vi sinh cần phải nằm trong một giới hạn, một khoảng hay một phân bố nhất định để đảm bảo chất lượng mong muốn của chế phẩm.

**Không gian thiết kế - Design Space (DS):**

Sự kết hợp đa chiều và tương tác của các biến đầu vào (chẳng hạn như đặc tính nguyên liệu) và các thông số quy trình đã được chứng minh là sẽ đảm bảo chất lượng của sản phẩm. Khi quy trình sản xuất vẫn được tiến hành trong phạm vi của không gian thiết kế thì khi đó quy trình không bị coi là có thay đổi. Nếu quy trình được tiến hành ngoài phạm vi của không gian thiết kế thì khi đó quy trình bị coi là đã có sự thay đổi, cần tiến hành đăng ký thay đổi. Không gian thiết kế được đề xuất bởi cơ sở đăng ký và cần được sự đánh giá và chấp thuận bởi cơ quan quản lý.

**Khoảng chấp nhận được chứng minh - Proven Acceptable Range (PAR):**

Một khoảng cụ thể của một số thông số quy trình mà khi tiến hành hoạt động sản xuất trong khoảng này trong khi giữ các thông số còn lại không đổi thì sản phẩm được sản xuất ra đạt chỉ tiêu chất lượng.

**Chất lượng theo thiết kế - Quality by Design (QbD):**

Một cách tiếp cận có hệ thống của quá trình phát triển sản phẩm, bắt đầu bằng việc xác định rõ các mục tiêu và chú trọng vào việc hiểu rõ và kiểm soát quá trình, dựa trên các cơ sở khoa học và quản lý rủi ro về chất lượng.

**Mục tiêu chất lượng của sản phẩm - Quality Target Product Profile (QTPP):**

Một bản tóm tắt đặc tính chất lượng của một thuốc thành phẩm cần đạt được để đảm bảo chất lượng sản phẩm mong muốn, bao gồm cả tính an toàn và hiệu quả của thuốc thành phẩm.

**Kiểm tra chất lượng theo thời gian thực - Real Time Release Testing (RTRT):**

Khả năng đánh giá và đảm bảo chất lượng của bán thành phẩm trong quá trình sản xuất và/hoặc thành phẩm dựa trên các dữ liệu về quy trình, thường là tổ hợp của hợp lý của các đặc tính được đo lường của nguyên vật liệu và kiểm soát trong quy trình.

|  |  |
| --- | --- |
| **PHỤ LỤC D** | **THUẬT NGỮ** |

Thẩm định đồng thời - Concurrent Validation:

Việc thẩm định được tiến hành đồng thời với quá trình sản xuất các sản phẩm để đưa ra lưu hành trên thị trường.

Thuốc thành phẩm - Finished Product:

Sản phẩm đã trải qua tất cả các giai đoạn của quá trình sản xuất và kiểm tra chất lượng, bao gồm cả đóng gói và dán nhãn.

Lô Pilot - Pilot Batches:

Đây là các lô được sử dụng trong quá trình phát triển và tối ưu hoá quy trình sản xuất. Quy mô của lô pilot nên tối thiểu là 10% quy mô của lô sản xuất thực tế. Với các dạng thuốc rắn dùng đường uống, cỡ lô pilot cần phải tối thiểu là 10% của lô sản xuất thực tế hoặc 100.000 đơn vị phân liều (giá trị nào lớn hơn sẽ được lựa chọn nếu không có cách lý giải nào khác).

Lô sản xuất - Production Batches:

Lô của dược chất hoặc thuốc thành phẩm được sản xuất ở quy mô sản xuất thực tế với các thiết bị sản xuất được chỉ rõ trong hồ sơ đăng ký.

Thẩm định trước - Prospective Validation:

Bằng chứng được xây dựng dưới dạng hồ sơ các cho thấy rằng quy trình, hệ thống, thiết bị hoặc nguyên tắc được sử dụng trong quá trình sản xuất đáp ứng được các mục tiêu có trong đề cương thẩm định đã được xây dựng từ trước.

Thẩm định hồi cứu - Restropective Validation:

Thẩm định quy trình sản xuất của một thuốc đã được đưa ra lưu hành trên thị trường dựa vào các dữ liệu tích lũy được từ quá trình sản xuất, từ kiểm soát và kiểm tra chất lượng các lô.